

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**FABIANO STEIL DA SILVA**

**ADMINISTRAÇÃO ENTERAL DE INSULINA NA TOLERÂNCIA  
ALIMENTAR EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

**CURITIBA**

**2008**

**FABIANO STEIL DA SILVA**

**ADMINISTRAÇÃO ENTERAL DE INSULINA NA TOLERÂNCIA  
ALIMENTAR EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Pediatria, com área de concentração em Neonatologia.

Comitê de Orientação:  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Regina P. G. V. C. da Silva  
Prof. Mitsuru Miyaki

**CURITIBA**

**2008**

*Aos meus pais, Antônio (in memorian) e  
Valésia, por terem possibilitado a minha  
formação, pela dedicação, incentivo e pelo  
reconhecimento incondicional.*

*Aos meus irmãos Claudia e Cristiano,  
pela amizade, companheirismo e incentivo.*

*E aos meus cunhados, João e Juliane,  
irmãos que a vida me deu.*

*Aos meus sobrinhos Guilherme, Rafael e  
Maria Eduarda, pela alegria de viver.*

*Aos demais familiares e amigos,  
pelos momentos que deixamos de  
compartilhar.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Mitsuru Miyaki, pela dedicação ao ensino acadêmico e pelos ensinamentos transmitidos nestes últimos anos. Um exemplo de médico e professor. Sua determinação em sempre buscar o conhecimento e seu incentivo contribuíram para a realização deste trabalho.

À Professora Doutora Regina P. G. Vieira Cavalcante da Silva, pela amizade e dedicação, apoio e disposição na orientação.

À Professora Doutora Mônica Nunes Lima Cat, pela realização da análise estatística e pelas sugestões valiosas para a conclusão deste trabalho.

Aos Professores Antonio Carlos Bagatin e Marcos Parolin Ceccato, por participarem da minha formação profissional.

À Professora Ana Lúcia Figueiredo Sarquis, amiga e grande incentivadora deste mestrado.

Às médicas e grandes amigas Daniela Hespanha Marinho e Suzana Boscardim Pereira, por serem companheiras inseparáveis em todos os momentos. Vocês foram irmãs.

À Bianca Stavis, Angela Araújo, Patrícia Cardim, Daniele Tavares, Maryane Mamud, Oksana Volochtchuk e Michelle Lucena pelo companheirismo, amizade e palavras de estímulo.

À Márcia Steil e Glaucio Mansur, por estarem sempre presentes nos momentos importantes da minha vida. Vocês são uma segunda família para mim.

À Flavia Steil e Keila Ribeiro, pela grande amizade, atenção e incentivo nas horas mais difíceis.

Aos colegas de mestrado, por compartilhar das mesmas angústias, das mesmas dúvidas e mesmas vitórias.

A todos os médicos residentes em Pediatria do 1.º e 2.º ano, e em Neonatologia, que passaram pela UTI Neonatal nesses últimos anos, que foram pessoas fundamentais para que este objetivo fosse atingido.

A toda equipe da UTI Neonatal do Hospital de Clínicas da UFPR: enfermeiras, técnicas e auxiliares de enfermagem, fisioterapeuta e secretárias, pelos exemplos de garra e determinação, e pelo carinho nas horas difíceis. Infelizmente, não foi possível citar os nomes de cada uma, mas jamais as esquecerei. Com certeza esta conquista é de vocês também.

Aos professores e colegas do Departamento de Pediatria, pelos ensinamentos transmitidos, pelos gestos de carinho e por dividirem suas experiências.

Aos recém-nascidos prematuros que foram em todos os momentos constantes fontes de aprendizagem. Sem vocês nada seria possível.

*Devo primeiramente fazer alguns experimentos  
antes de prosseguir, pois é minha intenção  
mencionar a experiência primeiro, e então  
demonstrar pelo raciocínio por que tal experiência é  
obrigatória a operar de tal maneira. E essa é a  
regra verdadeira que aqueles que especulam sobre  
os efeitos da natureza devem seguir.*

Leonardo da Vinci, c. 1513

## RESUMO

**Introdução:** A alimentação do prematuro é um tópico importante na neonatologia, devido às questões relacionadas à imaturidade do sistema gastrointestinal. Episódios de intolerância alimentar são freqüentes e limitam muitas vezes a progressão da dieta, necessitando de nutrição parenteral prolongada, com maiores riscos de infecção e colestase. Estudos em modelos animais têm demonstrado que o leite materno contém inúmeros fatores que podem auxiliar no desenvolvimento do trato gastrointestinal imaturo, e dentre estes, a insulina parece ter importante papel. **Objetivos:** A) determinar se a administração enteral de insulina a prematuros com peso de nascimento  $\leq 1.500$  g, auxilia no desenvolvimento do trato gastrointestinal e reduz a intolerância alimentar, propiciando atingir a alimentação enteral plena mais precoce, com melhor curva ponderal e menor incidência de sepse nosocomial, quando comparados ao grupo placebo. B) avaliar se a administração enteral de insulina a prematuros de muito baixo peso é segura e não interfere na concentração de glicose sérica. **Material e métodos:** O estudo foi prospectivo, longitudinal, tipo caso-controle, randomizado simples e duplo-cego, desenvolvido na UTI Neonatal do HC-UFPR, no período de 01 de dezembro de 2006 até 31 de agosto de 2007. Constituiu a amostra 50 recém-nascidos (RN), com média de idade gestacional de  $30,3 \pm 2,1$  semanas e de peso de nascimento de  $1151,5 \pm 219,9$  g. Destes, 25 (50,0%) eram do sexo masculino e 25 (50,0%) do sexo feminino. Os RN foram divididos, de forma aleatória e sob duplo-cego, em grupo placebo, constituído por 27 RN (54,0%), e grupo insulina, constituído por 23 RN (46,0%) que recebeu 1 U/kg de Insulina Regular Humana, por via enteral, a cada 6 horas. Os grupos foram semelhantes quanto às características maternas, antecedentes perinatais, idade gestacional e dados antropométricos ao nascimento, doenças e intercorrências clínicas durante o internamento. **Conclusão:** Quando comparadas as progressões alimentares, o grupo insulina não apresentou melhora da progressão da dieta e não atingiu a alimentação enteral plena mais precoce. Da mesma maneira, não foram observadas diferenças em relação à intolerância alimentar (resíduo gástrico significativo, distensão abdominal ou vômitos) e necessidade de interrupção da dieta entre os grupos. Tanto o tempo de nutrição parenteral, ocorrência de colestase e hiperlipidemia, quanto as incidências de sepse nosocomial e de enterocolite necrosante, não foram modificadas pela administração enteral de insulina. Não foram observadas diferenças nas medidas antropométricas durante o internamento e alta, e na curva ponderal. Não foi observada diferença significativa nas glicemias entre os grupos e nenhum RN prematuro que recebeu insulina enteral apresentou hipoglicemia.

**Palavras-chave:** Recém-nascido prematuro; Intolerância alimentar; Insulina enteral.

## ABSTRACT

**Introduction:** The nourishment of the premature infant is an important topic in neonatology, due to issues related to the immaturity of the gastrointestinal system. Cases of feeding intolerance are frequent and many times limit the diet progression, needing prolonged parenteral nutrition, increasing the risks of infection and cholestasis. Studies in animals have demonstrated that the breast milk contains innumerable factors that can help in the development of immature gastrointestinal treatment; among them the insulin seems to have a relevant role. **Objective:** A) to determine whether the enteral administration of insulin to a newborn premature infant weighting  $\leq 1.500$  g, helps the gastrointestinal development and reduces feeding intolerance, reaching precocious total enteral feeding, with better ponderal curve and lower incidence of nosocomial sepsis, when compared to placebo group. B) evaluating if the enteral administration of insulin to a newly born premature infant is safe, without interfering in the seric glucose concentration. **Research design and methods:** The research was a prospective, longitudinal, case-control, randomized simple and double-blind study, developed in the Neonatal Intensive Care Unit of HC-UFPR, from December 1<sup>st</sup> 2006 until August 31<sup>st</sup> 2007. The study population consisted of 50 newborn premature infants, with pregnancy period average of 30,  $3 \pm 2,1$  weeks and birth weight 1151,  $5 \pm 219,9$  g. From those, 25 (50,0%) were male and 25 (50,0%) female. The newborn were randomicaly divided and double-blind controlled in placebo group - 27 newborns (54,0%) and, insulin group - 23 newborns (46,0%) that received 1 U/kg of Human Regular Insulin via enteral every 6 hours. Comparing the groups, both were similar in their maternal characteristics, perinatal antecedent, gestational age and birth anthropometric data, clinical diseases and intercurrents during the hospitalization time. **Conclusion:** When comparing the feeding progressions, the insulin group did not present increasing of dieting progression and did not reach more precocious complete enteral feeding. Likewise, there were no differences in feeding intolerance (relevant gastric residue, abdominal distension or vomiting), that cause interruption of similar diet between groups. Parenteral nutrition time, cholestasis occurrence and hiperlipidemy, as well as, incidence of nosocomial sepsis and necrotizing enterocolitis, were not changed by the enteral administration of insulin. No differences were observed in the anthropometric measurement during interning period and discharge from hospital, as well as in the ponderal curve. It was not observed significant differences in the glycemia between groups, and any newborn premature infants that received enteral insulin did not present hypoglycemia.

**Keywords:** Preterm; Feeding intolerance; Enteral insulin.



## LISTA DE TABELAS

1	CARACTERÍSTICAS MATERNAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	39
2	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E DE VITALIDADE AO NASCIMENTO .....	40
3	DOENÇAS NEONATAIS E USO DE SURFACTANTE NA POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	40
4	MEDICAÇÕES UTILIZADAS E TEMPO DE USO NA POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	41
5	INÍCIO E PROGRESSÃO DA DIETA NA POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	41
6	INTERCORRÊNCIAS ALIMENTARES ATÉ 28 DIAS DE VIDA .....	42
7	INTERCORRÊNCIAS ALIMENTARES APÓS 28 DIAS DE VIDA .....	42
8	NÚMERO DE INTERCORRÊNCIAS ALIMENTARES ATÉ 28 DIAS DE VIDA .....	42
9	NÚMERO DE INTERCORRÊNCIAS ALIMENTARES APÓS 28 DIAS DE VIDA.....	42
10	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUANTO A VARIAÇÕES DE MEDIDAS E TEMPOS.....	44

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	DESENVOLVIMENTO DO TRATO GASTRINTESTINAL.....	18
FIGURA 2	RECEPTOR INTESTINAL DE INSULINA .....	25
GRÁFICO 1	CURVA PONDERAL NAS PRIMEIRAS 6 SEMANAS .....	43
GRÁFICO 2	GLICEMIA PLASMÁTICA ANTES E APÓS 1. <sup>a</sup> DOSE DE INSULINA/PLACEBO ....	45
GRÁFICO 3	GLICEMIA PLASMÁTICA ANTES E APÓS 2. <sup>a</sup> DOSE DE INSULINA/PLACEBO ....	45
GRÁFICO 4	GLICEMIA PLASMÁTICA ANTES E APÓS 5. <sup>a</sup> DOSE DE INSULINA/PLACEBO ....	46
GRÁFICO 5	GLICEMIA PLASMÁTICA EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS $\leq 30$ SEMANAS – ANTES E APÓS A 1. <sup>a</sup> DOSE DE INSULINA/PLACEBO.....	47

## LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

AIG	- Adequado para a idade gestacional
bpm	- Batimentos por minuto
CRIB	- <i>Clinical Risk Index for Babies</i>
ECN	- Enterocolite necrosante neonatal
EM	- Enteral mínima
FiO <sub>2</sub>	- Fração inspirada de oxigênio
GIG	- Grande para a idade gestacional
HC	- Hospital de Clínicas
IG	- Idade gestacional
IGF	- Fator de crescimento similar à insulina
IRS	- Substrato do receptor de insulina
MAP	- Proteína ativadora de mitose
mU	- Miliunidades
NPT	- Nutrição parenteral total
PCA	- Persistência do canal arterial
pH	- Logaritmo negativo da concentração de íons de hidrogênio
PIG	- Pequeno para a idade gestacional
PN	- Peso de nascimento
R	- Risco relativo
RI	- Receptor de insulina
RN	- Recém-nascido (s)
RNPT	- Recém-nascido (s) prematuro (s)
TGI	- Trato gastrintestinal
U	- Unidade
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UTI	- Unidade(s) de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	13
1.1	OBJETIVOS	15
1.1.1	Objetivo Geral	15
1.1.2	Objetivos Específicos	15
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	16
2.1	EMBRIOLOGIA DO TRATO GASTRINTESTINAL	16
2.2	DESENVOLVIMENTO E MOTILIDADE INTESTINAL	17
2.3	INTOLERÂNCIA ALIMENTAR	19
2.4	ESTRATÉGIAS PARA MELHORA DA TOLERÂNCIA ALIMENTAR	19
2.4.1	Alimentação Enteral Precoce	19
2.4.2	Intervalo da Dieta	20
2.4.3	Via de Administração (Gástrica <i>versus</i> Transpilórica)	20
2.4.4	Drogas	21
2.5	FATORES TRÓFICOS PARA O TRATO GASTRINTESTINAL	22
2.5.1	Insulina no Leite Materno, seus Receptores Intestinais e Mecanismo de Ação	23
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	26
3.1	MÉTODO CIENTÍFICO	26
3.2	CASUÍSTICA	26
3.3	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	26
3.3.1	Critérios de Inclusão	26
3.3.2	Critérios de Exclusão	27
3.4	LOCAL DO ESTUDO	27
3.5	ÉTICA EM PESQUISA	27
3.6	METODOLOGIA	28
3.6.1	Protocolo de Alimentação	29
3.6.2	Controles Glicêmicos	30
3.7	COLETA DE DADOS	31
3.7.1	Antecedentes Maternos	31
3.7.2	Dados dos Recém-nascidos	32

3.8	CRITÉRIOS PARA OS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DOS RN .....	34
3.8.1	Intolerância Alimentar .....	34
3.8.2	Asfixia Perinatal Grave.....	34
3.8.3	Persistência do Canal Arterial (PCA).....	35
3.8.4	Sepse Neonatal .....	35
3.8.5	Enterocolite Necrosante Neonatal (ECN) .....	35
3.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	36
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO.....	38
4.2	GRUPOS DE ESTUDO.....	39
4.3	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS .....	39
4.4	EVOLUÇÃO DA DIETA E INTOLERÂNCIA ALIMENTAR .....	41
4.5	COMPARAÇÃO DA CURVA PONDERAL ENTRE OS GRUPOS .....	43
4.6	CONTROLE GLICÊMICO ENTRE OS GRUPOS .....	44
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>54</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>55</b>
	<b>APÊNDICE</b> .....	<b>58</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>65</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A alimentação do recém-nascido prematuro (RNPT) é um tópico importante na neonatologia. Uma preocupação atual é de como a nutrição afeta o crescimento dos prematuros e seu relevante papel na prevenção da morbidade tanto a curto, quanto em longo prazo. Estudos têm enfatizado a sua importância, não apenas visando o ganho ponderal, mas também relacionando à prevenção de algumas doenças, como a sepse, além de favorecer o desenvolvimento neurológico (NEU; ZHANG, 2005).

Porém, um dos maiores obstáculos encontrados é a dificuldade em se alcançar as necessidades nutricionais por via enteral, principalmente no RNPT de muito baixo peso, devido à imaturidade do seu sistema gastrointestinal. Encontra-se amplamente documentado na literatura que grande número das funções relacionadas ao trato gastrointestinal (TGI) é imaturo quando comparadas às crianças de termo. Isto provavelmente se deve ao fato de que muitas funções, como a atividade da lactase ou a motilidade gastrointestinal, têm seu desenvolvimento mais significativo durante o último trimestre de gestação (BERSETH; NORDYKE, 1993; BERSETH, 2001; NEU; ZHANG, 2005).

Tratamentos já foram propostos visando à melhora da tolerância alimentar, porém com sucesso limitado. Algumas combinações foram descritas, como a diminuição do volume e alteração no intervalo da oferta do leite, além de medicações procinéticas, como a eritromicina e a cisaprida, largamente utilizada até 1997 (PREMJI *et al.*, 2002).

Mais recentemente, têm-se pesquisado alguns fatores tróficos para o TGI, com o objetivo de acelerar a maturação intestinal (BURRIN; STOLL, 2002).

Estudos utilizando modelos animais têm demonstrado que o leite materno contém inúmeros fatores que podem auxiliar no desenvolvimento do TGI imaturo (KOLDOVSKY; THORNBURG, 1987). Destes, a insulina parece ter papel importante e está presente no leite humano em níveis que excedem em 3 a 4 vezes os valores encontrados no sangue materno (SHEHADEH; SUKHOTNIK; SHAMIR, 2006).

Pesquisas realizadas *in vivo* e *in vitro*, demonstraram que a insulina tem um papel importante como promotora de inúmeras funções relacionadas ao TGI. (BUTS *et al.*, 1990; ARSENAULT; MENARD, 1984; MENARD; MALO; CALVERT, 1981). Mais recentemente, a administração enteral de insulina, em porcos e ratos recém-nascidos, mostrou-se auxiliar no desenvolvimento de algumas funções e no crescimento intestinal (SHULMAN, 1990; SHULMAN *et al.*, 1992; BUTS *et al.*, 1997).

Na busca de uma melhor tolerância alimentar, que é fundamental para este grupo de RNPT de muito baixo peso, este estudo procurou determinar se a administração enteral de insulina auxiliaria no desenvolvimento das funções gastrintestinais, reduzindo a intolerância alimentar.

Como hipótese da pesquisa procurou-se testar se o grupo de estudo, quando comparado ao grupo controle (placebo), foi capaz de atingir a alimentação enteral plena (150 ml/kg/dia) mais precocemente, se apresentou menor frequência de diagnóstico de intolerância alimentar, se ganhou peso mais rapidamente e teve menor incidência de sepse nosocomial.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Determinar se a administração enteral de insulina ao RNPT, com peso de nascimento (PN)  $\leq 1.500$  g, auxilia no desenvolvimento das funções gastrintestinais e reduz a intolerância alimentar.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Verificar se a administração enteral de insulina reduz o tempo para atingir a alimentação enteral plena (150 ml/kg/dia);
- Avaliar se resulta em melhor ganho ponderal;
- Verificar se diminui a incidência de sepse nosocomial;
- Determinar se a administração enteral de insulina a RNPT, na dose de 1U/kg a cada 6 horas, é segura e não interfere na concentração da glicose plasmática.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Progressos significativos nos cuidados perinatais e de terapia intensiva neonatal nas últimas décadas possibilitaram a sobrevivência de uma proporção significativa de recém-nascidos (RN) cada vez mais prematuros, até mesmo daqueles com peso inferior a 500 g. Porém, a nutrição de RNPT ainda é um desafio enorme para os neonatologistas.

Os RNPT possuem necessidades dietéticas que diferem substancialmente das crianças a termo e que devem ter como objetivo uma adequada recuperação do crescimento, evitando-se desequilíbrios metabólicos, e principalmente, mantendo a função normal dos órgãos, particularmente o cérebro. A escolha de uma nutrição precoce adequada para os RNPT de muito baixo peso pode ser determinante para o desenvolvimento neurológico (NEWELL, 2000). Todavia, a tolerância à alimentação, principalmente enteral, é um fator limitante em muitos dos casos. Episódios de intolerância são frequentes e limitam a progressão da dieta, não sendo incomum transcorrer vários dias ou mesmo semanas para se alcançar uma nutrição enteral plena. Como consequência, prolonga-se a nutrição parenteral (NPT), e desta forma, acentuam-se os riscos de infecção nosocomial e colestase.

### 2.1 EMBRIOLOGIA DO TRATO GASTROINTESTINAL

O trato gastrointestinal (TGI) é uma das primeiras estruturas observadas no desenvolvimento embriológico. O intestino desenvolve-se a partir de três camadas germinativas: o endoderma, que origina as células epiteliais da mucosa; o mesoderma esplâncnico, que origina as células mesenquimatosas, tais como as musculares; e o ectoderma, que é a origem das células nervosas. Nos últimos anos tem sido avaliada a importância da formação dos aglomerados de células do mesênquima e do endoderma na formação e na citodiferenciação da mucosa, assim como, o papel da migração e diferenciação das células da crista neural para o estabelecimento do sistema nervoso intrínseco do intestino. Na formação da mucosa e da neuromusculatura entérica são

cruciais a adesão e outras interações entre as células e o microambiente extracelular (MILLA, 2000).

O TGI forma-se a partir da 4.<sup>a</sup> semana de gestação, como um tubo de epitélio estratificado que se estende da boca ao ânus. Pode ser dividido em três partes distintas: intestino anterior (esôfago, estômago, duodeno proximal, fígado e pâncreas); intestino pré-cecal (intestino delgado, até o ceco) e intestino pós-cecal.

A embriogênese do intestino é complexa. No estômago, por exemplo, as bombas de prótons são observadas a partir da 13.<sup>a</sup> semana de idade gestacional (IG), e algumas enzimas e hormônios, como fator intrínseco e pepsina, são secretados poucas semanas após, sendo possível observar secreção gástrica ácida mesmo em prematuros extremos. E, embora a secreção exócrina e de sais biliares ocorra predominantemente no final da gestação, é observado que há digestão de gorduras, proteínas e carboidratos mesmo em RNPT extremos (NEWELL, 2000).

A diferenciação celular da mucosa intestinal, com o desenvolvimento das vilosidades, ocorre no segundo trimestre da gestação. A lactase, principal enzima intestinal responsável pela digestão da lactose em humanos, é detectada a partir da décima semana gestacional, porém sua atividade é muito baixa nos RNPT (GROH-WARGO, 2000). Da 28.<sup>a</sup> a 34.<sup>a</sup> semanas de IG, a atividade da lactase é de cerca de 30% da encontrada nos RN a termo. Devido a esta deficiência funcional, os prematuros podem não digerir e absorver adequadamente a lactose, provocando um aumento da osmolaridade no interior das alças, o que é considerado uma possível causa da intolerância alimentar (SAAVEDRA; PERMAN, 1989).

## 2.2 DESENVOLVIMENTO E MOTILIDADE INTESTINAL

O crescimento do intestino é similar ao do resto do corpo, seguindo um padrão sigmóide que alcança um platô quando a maturidade é atingida. Anatomicamente, o TGI já se assemelha ao de um RN de termo após as 20 semanas gestacionais, porém o desenvolvimento funcional é bastante limitado antes das 26 semanas, com capacidades de digestão e absorção bem restritas (CARVER; BARNES, 1996) (Figura 1).

A atividade motora gastrointestinal, que é a responsável pela movimentação dos nutrientes que se encontram na luz do TGI, é relativamente imatura no prematuro, quando comparada ao RN de termo. O feto começa a deglutir ao redor de 16 semanas de IG, ingerindo inicialmente pequenas quantidades de líquido amniótico, com aumento gradual do volume com a progressão das semanas de gestação. Esta deglutição, que ocorre durante a vida intra-uterina, é importante para o desenvolvimento normal do TGI, visto que há fatores tróficos no líquido amniótico, como por exemplo, o Fator de Crescimento Epidérmico. Com relação ao estômago e intestino delgado, durante o jejum, o prematuro não apresenta atividade motora migratória a partir do estômago distal, e mesmo durante a alimentação observa-se pouco aumento das contrações. Um padrão de motilidade adequado em resposta a alimentação só é observado após 32 a 34 semanas de IG. Todavia, apesar da imaturidade da atividade motora do prematuro, muitos aspectos da regulação nervosa e hormonal da função motora estão presentes, e estas podem ser reforçadas pela exposição precoce à alimentação enteral (NEWELL, 2000).

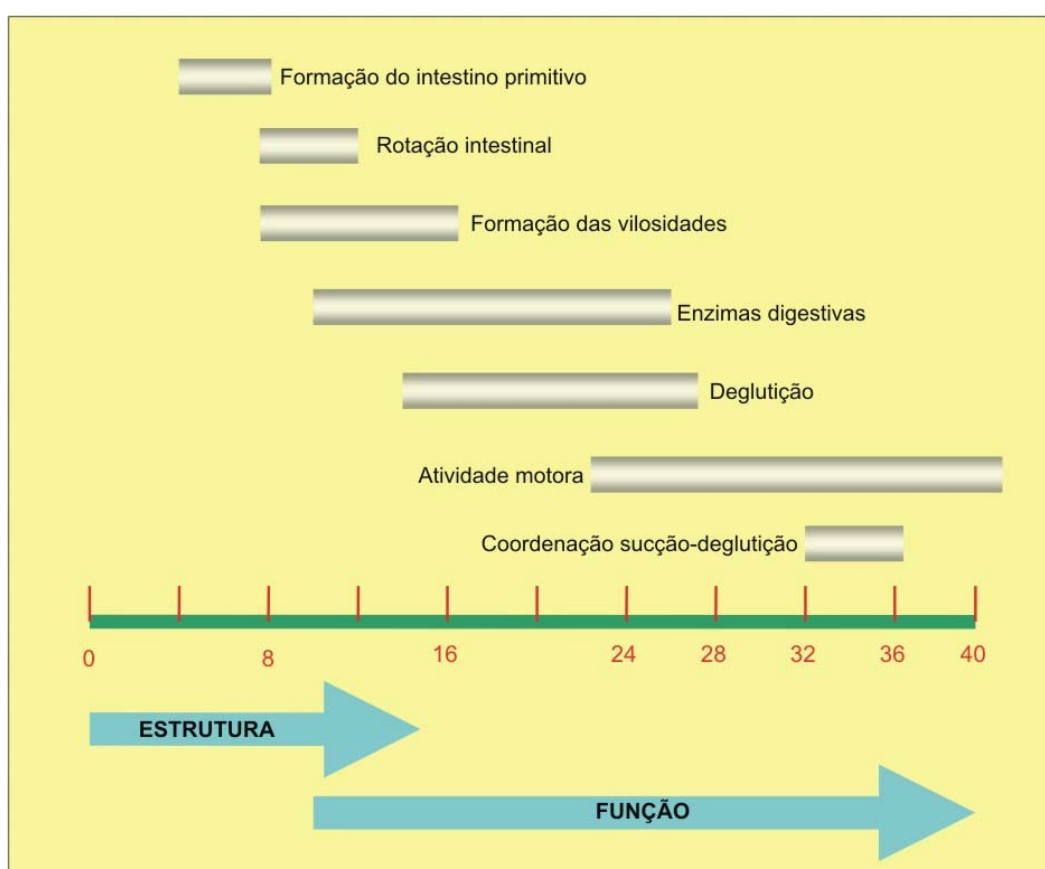


FIGURA 1 - DESENVOLVIMENTO DO TRATO GASTRINTESTINAL

FONTE: Modificado de Newell (2000)

## 2.3 INTOLERÂNCIA ALIMENTAR

Grande proporção da morbidade associada aos RNPT é relacionada à intolerância alimentar. Este problema pode prolongar a necessidade de nutrição parenteral, dificultar o ganho ponderal e aumentar potencialmente o tempo de internação hospitalar. Dado que os RN de termo raramente apresentam dificuldades relacionadas à alimentação, postula-se que a intolerância alimentar em RNPT esteja fortemente associada à imaturidade do sistema gastrointestinal (SCHANLER, 1996).

A literatura não apresenta uma definição clara sobre intolerância alimentar. Várias são as definições, tendo geralmente seu diagnóstico baseado na experiência e prática pessoal dos pesquisadores e clínicos, o que dificulta a comparação de dados epidemiológicos entre as unidades neonatais. Premji *et al.* (2002), definindo intolerância como a presença de resíduo gástrico, distensão abdominal ou vômitos em intensidade que obrigue a interrupção da dieta, descrevem uma incidência de 63% em prematuros com IG de 26 a 32 semanas.

## 2.4 ESTRATÉGIAS PARA MELHORA DA TOLERÂNCIA ALIMENTAR

Inúmeros estudos já foram realizados na busca de melhores estratégias de tratamento da intolerância alimentar, porém com resultados práticos ainda aquém do esperado. Discute-se desde alterações nos métodos de administração e intervalos das dietas, bem como o uso de medicações, como os procinéticos, na tentativa de melhora da tolerância alimentar (PREMJI *et al.*, 2002).

### 2.4.1 Alimentação Enteral Precoce

Uma estratégia utilizada na prevenção da intolerância alimentar é a introdução precoce da alimentação trófica (ou enteral mínima), que consiste no uso de pequenos volumes de leite (10 a 24 ml/kg/dia) sem a finalidade de nutrir, mas de estimular o TGI. Os RNPT que receberam a alimentação trófica apresentaram um padrão de maturação

motor intestinal mais rápido do que os alimentados mais tardiamente. Estes RNPT apresentaram menos intolerância, atingiram a alimentação enteral plena mais precoce, sem aumento na incidência de enterocolite necrosante (ECN) (BERSETH, 1996a; TYSON; KENNEDY, 2005).

#### 2.4.2 Intervalo da Dieta

Muitos autores discorrem sobre qual método de alimentação, contínua ou intermitente (intervalo de 3 horas), seria mais vantajoso para os RNPT, listando uma série de vantagens teóricas de cada método. RN alimentados de forma contínua apresentariam um melhor aproveitamento energético, com melhor ganho ponderal e provável melhora da tolerância alimentar. Já a alimentação de forma intermitente promoveria a secreção cíclica dos hormônios intestinais, com melhora do desenvolvimento do TGI (PREMJI, 2005).

Porém, uma revisão sistemática englobando seis grandes estudos, comparando os riscos e benefícios, não mostrou diferenças entre os métodos (PREMJI; CHESSEL, 2004), com relação a ganho de peso, tempo de internamento ou incidência de ECN.

#### 2.4.3 Via de Administração (Gástrica *versus* Transpilórica)

Muitos médicos, diante de RNPT com intolerância alimentar, indicam a via transpilórica (duodenal ou jejunal) como alternativa melhor em relação a dieta gástrica. A alimentação transpilórica teria como vantagem teórica uma menor incidência de refluxo gastroesofágico, com menor risco de broncoaspiração. Porém, a revisão sistemática, comparando a alimentação transpilórica com a gástrica, demonstrou não haver diferença significativa na incidência de pneumonia aspirativa (McGUIRE; McEWAN, 2004). Pelo contrário, a alimentação transpilórica foi associada a um aumento significativo da mortalidade em RNPT, com maior risco de transtornos gastrintestinais, como distensão abdominal, sangramento gástrico e vômitos biliosos, além de risco maior de ECN (STEER; LUCAS; SINCLAIR, 1992; McGUIRE; McEWAN, 2004).

Visto estes resultados, a alimentação transpilórica não deve ser recomendada rotineiramente para RNPT de risco, sendo recomendada a via gástrica intermitente.

#### 2.4.4 Drogas

Procinéticos são medicações administradas com o objetivo de melhorar a função motora gastrintestinal. Dentre as drogas que são comumente utilizadas em adultos pode-se citar a metoclopramida, a domperidona, a eritromicina e a cisaprida, que agem na regulação da função motora do TGI, porém com diferentes mecanismos. Na prática clínica todos estes procinéticos já foram utilizados de forma empírica em RNPT, na tentativa de melhorar a tolerância alimentar. Algumas delas ainda são utilizadas, porém ainda há poucos estudos randomizados, prospectivos em RNPT (BERSETH, 2001).

A metoclopramida é um procinético que acelera o esvaziamento gástrico em RNPT, diminuindo o volume de resíduo e os episódios de refluxo. Porém, seu uso é associado ao aumento do risco de discinesia tardia, com potencial prejuízo na aquisição de habilidades motoras orais para os RN (HYMAN; ABRAMS; DUBOIS, 1985).

A eritromicina, um antibiótico macrolídeo, tem atividade procinética através da ação agonista nos receptores de motilina do estômago e intestino delgado. Contudo, uma metanálise recente em RNPT revelou resultados conflitantes entre diversos estudos, principalmente por não existir padronização em relação à dose, via de administração, duração de tratamento e definição de intolerância entre os estudos (PATOLE; RAO; DOHERTY, 2005). Com relação ao seu uso profilático, alguns estudos falharam em mostrar qualquer benefício (PATOLE *et al.*, 2000; OIE; LUI, 2001). No uso terapêutico, parece ter sua ação dependente da dose administrada, com melhora na tolerância alimentar em doses moderadas de 10 mg/kg a cada 6 horas (NUNTANARUMIT *et al.*, 2006), mas sem ação em dose de 5 mg/kg a cada 8 horas (CHIN-YUEN *et al.*, 2003). Seus efeitos colaterais também são dose dependentes, com aumento na incidência de

estenose hipertrófica de piloro, arritmias cardíacas e elevação das enzimas hepáticas (MAHON; ROSENMAN; KLEIMAN, 2001).

A cisaprida, medicação largamente utilizada em RN de termo e lactentes até há alguns anos como potente procinético, não apresentou os mesmos efeitos benéficos quando avaliado em um grande estudo com RNPT, não melhorando o tempo de esvaziamento gástrico (BARNETT *et al.*, 2001). Atualmente não está mais disponível devido ao risco de arritmia cardíaca (BARBEY; LAZZARA; ZIPES, 2002).

Outra droga comumente utilizada de forma empírica para RN com intolerância alimentar, são os bloqueadores H<sub>2</sub>, como a ranitidina. São prescritos freqüentemente com a função de diminuir a acidez, principalmente para os pacientes que apresentam residuo gástrico volumoso e episódios de refluxo. Porém, não foi observado benefício clínico em RNPT de baixo peso, sendo seu uso não recomendado uma vez que permite a passagem de microorganismos para o intestino, e conseqüente aumento significativo do risco relativo de sepse (BECK-SAGUE *et al.*, 1994).

## 2.5 FATORES TRÓFICOS PARA O TRATO GASTRINTESTINAL

Diversas funções do TGI passam por substanciais modificações durante o período perinatal. Estudos têm demonstrado que alguns peptídeos biologicamente ativos, nutrientes e hormônios têm importante papel como fatores tróficos do TGI, agindo no crescimento, regulação e desenvolvimento pré e pós-natal, além de atuarem na adaptação e reparo intestinais após alguma injúria. Muitos estão presentes no leite materno, algumas vezes em concentrações muito maiores que as encontradas no plasma. Dentre os fatores tróficos estudados destacam-se algumas vitaminas e minerais (zinco, ferro, ácido fólico, vitaminas A e B<sub>12</sub>), a glutamina, o fator de crescimento epidérmico, o hormônio do crescimento, os glicocorticóides, a somatostatina, o peptídeo intestinal YY, fatores de crescimento similar a insulina I e II (IGF-I e II), e a insulina. Porém, muitos dos estudos ainda são em modelos animais (CARVER; BARNESS, 1996).

### 2.5.1 Insulina no Leite Materno, seus Receptores Intestinais e Mecanismo de Ação

A insulina é um peptídeo secretado pelo pâncreas pertencente à família dos fatores de crescimento similares à insulina (IGF-I e II), com capacidade de mediar muitas ações anabólicas e mitogênicas. A insulina e os demais peptídeos deste grupo têm a capacidade de estimular a proliferação e sobrevivência de diversos tipos de células, e em algumas delas, são capazes de promover a diferenciação e função celular especializada. Sua ação biológica é mediada, pela ação tanto de receptores específicos, quanto de receptores de IGF-I, ambos presentes nas células epiteliais, incluindo as da mucosa intestinal (DONOVAN; ODLE, 1994).

Ainda não está claro se a insulina é absorvida no TGI (GRUTTER; BLUM, 1991). Porém, evidências indicam que a insulina tem um importante papel fisiológico no desenvolvimento do TGI. Está presente no leite humano e de outras espécies de mamíferos, e o seu efeito trófico na mucosa do intestino delgado foi observado em vários modelos animais, auxiliando na maturação e crescimento do TGI (SHULMAN, 1990; SHULMAN *et al.*, 1992; BUTS *et al.*, 1997).

Como um agente terapêutico, na melhora do desenvolvimento do TGI em pacientes prematuros, a insulina administrada via enteral parece ser bastante interessante: está normalmente presente no leite humano, em elevadas proporções quando relacionado à concentração sérica materna (SHEHADEH; SUKHOTNIK; SHAMIR, 2006); não tem absorção sistêmica em grau significativo que leve a alteração na glicemia (SHULMAN, 2002); não implica em custos elevados e é de fácil utilização.

Um estudo piloto, não randomizado e não controlado, realizado com RNPT, demonstrou que a administração enteral de insulina melhorou a função gastrointestinal, avaliada pelo aumento da atividade da lactase intestinal e pela redução da intolerância alimentar (SHULMAN, 2002). Outros estudos prévios já haviam documentado a importância da atividade da lactase intestinal e da digestibilidade da lactose na redução da intolerância alimentar em RNPT (SHULMAN *et al.*, 1998; GRIFFIN; HANSEN, 1999).



O leite humano contém vários hormônios e peptídios biologicamente ativos (KOLDOVSKY; THORNBURG, 1987). Com relação à presença da insulina, há relatos da ocorrência não somente no leite humano, mas também de outros mamíferos. Dados publicados sobre os níveis de insulina no leite humano (SHEHADEH *et al.*, 2001) e bovino (SLEBODZINSKI *et al.*, 1986) mostram que no leite maduro há cerca de 50 mU/mL de insulina e no colostro esta concentração é aproximadamente dez vezes maior, independente da IG (SHEHADEH *et al.*, 2001; SHEHADEH *et al.*, 2003). É importante enfatizar que o nível de insulina sérica é de 7 a 24 mU/mL, concentração esta significativamente menor que a encontrada no leite humano (SHEHADEH; SUKHOTNIK; SHAMIR, 2006).

Receptores intestinais de insulina (RI) são encontrados nos enterócitos de mamíferos, em todas as fases da vida pré e pós-natal (FERNANDEZ-MORENO *et al.*, 1988; GINGERICH *et al.*, 1987; SODOYEZ-GOFFAUX; SODOYEZ; DE VOS, 1985). Em ratos, foram encontrados na superfície em borda de escova dos enterócitos do jejuno e íleo (FERNANDEZ-MORENO *et al.*, 1988; FORGUE-LAFITTE *et al.*, 1980). Já em cães, estes receptores específicos parecem estar aumentados na superfície basolateral dos enterócitos jejunais (GINGERICH *et al.*, 1987).

Os RI são parecidos estruturalmente com os receptores de IGF-I e II, o que explica porque a insulina e o IGF-I têm reação cruzada com ambos os receptores. Este fato sugere a possibilidade de que alguns dos efeitos da insulina sejam mediados através dos receptores IGF-I (SHEHADEH; SUKHOTNIK; SHAMIR, 2006).

A ligação da insulina ao receptor, na subunidade extracelular  $\alpha$ , leva a autofosforilação da subunidade  $\beta$  e fosforilação de vários substratos, levando a uma cascata de ativações que resulta na promoção da entrada de glicose, síntese de glicogênio, mitogenese ou expressão gênica, de acordo com a especificidade do tecido alvo (SHEHADEH; SUKHOTNIK; SHAMIR, 2006). Marandi *et al.* (2001) demonstraram que muitos desses substratos do RI podem ser identificados no intestino delgado de modelos animais em resposta a estimulação com insulina (Figura 2).

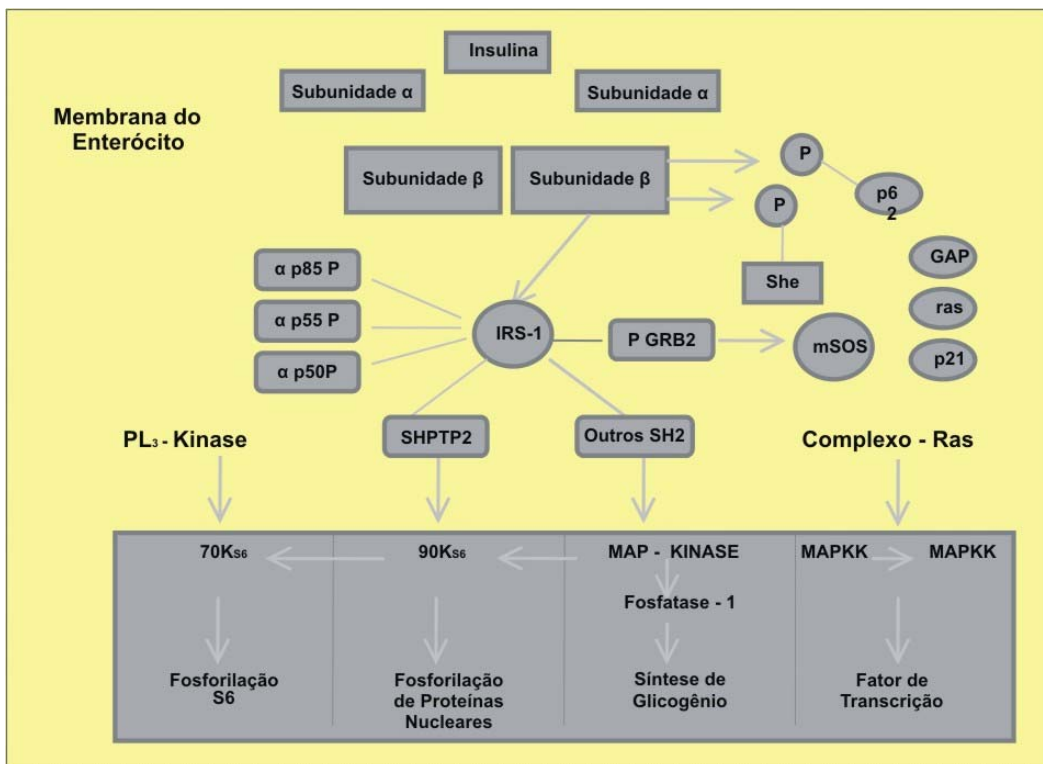


FIGURA 2 - RECEPTOR INTESTINAL DE INSULINA

FONTE: Modificado de Shehadeh, Sukhotnik e Shamir (2006)

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1 MÉTODO CIENTÍFICO**

O desenho proposto para o estudo caracterizou-o como estudo experimental, prospectivo, longitudinal, tipo caso-controle, randomizado simples e duplo-cego.

Os pacientes incluídos foram avaliados por protocolo especialmente delineado para o estudo.

#### **3.2 CASUÍSTICA**

Foram estudados RNPT admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal ou de Risco Intermediário do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), no período compreendido de 01 de dezembro de 2006 até 31 de agosto de 2007.

#### **3.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO**

##### **3.3.1 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos RNPT, com PN  $\leq$  1.500 g, nascidos no período de 01 de dezembro de 2006 até 31 de agosto de 2007, na Maternidade do HC-UFPR, e internados na UTI Neonatal, Serviço de Neonatologia do mesmo hospital, consecutivamente.

RNPT com as mesmas características citadas acima, nascidos em outros serviços, mas admitidos na UTI neonatal do HC-UFPR com até 24 horas de vida também foram incluídos.

### 3.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo todos os RN que:

- Apresentavam malformações congênitas graves e/ou síndromes genéticas incompatíveis com a vida;
- Malformações gastrintestinais que necessitavam correção cirúrgica;
- Evoluíram com quadro de ECN em até 7 dias após o início da alimentação;
- Foram a óbito antes de completar 28 dias de vida;
- Vieram de outros serviços após 24 horas de vida ou quando já iniciada alimentação;
- Foram transferidos para outros serviços antes da alta.

### 3.4 LOCAL DO ESTUDO

O Serviço de Neonatologia do HC-UFPR é credenciado pelo gestor do Sistema Único de Saúde como um centro terciário para tratamento de RNPT e de risco. Conta com 10 (dez) leitos de terapia Intensiva e 15 (quinze) leitos de risco intermediário, cuja taxa de ocupação durante o período de estudo foi próxima ou superior a 100%.

Estas unidades atendem predominantemente às crianças nascidas na Maternidade do HC-UFPR, que é um dos centros de referência para gestações de alto risco em Curitiba e região metropolitana.

### 3.5 ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa obteve aprovações da Comissão Científica do Programa de Pós-Graduação-Mestrado do Departamento de Pediatria da UFPR, do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR e está registrado no BANPESQ sob o número 2007021191 (Anexo 1).

Para participar do estudo, os pais ou responsáveis autorizaram a inclusão dos mesmos, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo 2).

### 3.6 METODOLOGIA

Os pacientes foram divididos em dois grupos (GRUPO A e GRUPO B). O primeiro paciente incluído no estudo foi sorteado entre os dois grupos e os seqüenciais foram sendo alternados entre A e B.

Um dos grupos recebeu a droga (INSULINA), conforme esquema abaixo, e o outro grupo recebeu PLACEBO.

- GRUPO INSULINA: composto pelos pacientes que receberam uma unidade (1U) de insulina regular humana para cada quilo de peso, a cada 6 horas. A Insulina foi diluída em água destilada, na concentração de 1 U/ml, sendo esta administrada junto com o leite utilizado usualmente para a criança. A administração da insulina foi iniciada junto com o início da alimentação enteral do RN, e continuada até 28 dias de vida.
- GRUPO PLACEBO: composto pelos pacientes que receberam a medicação placebo (água destilada), nos mesmos volumes (1 ml/kg) e intervalos que os do GRUPO INSULINA.

A preparação das medicações foi realizada pela enfermeira chefe da unidade, sendo informado ao pesquisador qual dos grupos A e B, era composto pelos pacientes que receberam Insulina ou Placebo, apenas após a alta ou óbito do último paciente incluído na pesquisa.

A intolerância alimentar foi monitorada em ambos os grupos, durante todo internamento (verificação de resíduo gástrico antes de cada alimentação) e a decisão de interrupção da alimentação, devido intolerância ou outra intercorrência, foi determinada pelos médicos assistenciais da unidade, não sofrendo interferência do pesquisador.

### 3.6.1 Protocolo de Alimentação

O esquema alimentar foi baseado no protocolo de alimentação utilizado regularmente na UTI Neonatal e Risco Intermediário do HC-UFPR (MIYAKI, 2007).

#### **a) Início da alimentação**

- RN < 1.000 g

Os RN foram mantidos em jejum até estabilização clínica, com oferta das necessidades hídricas por via endovenosa, sendo iniciada a NPT precocemente nas primeiras 24 horas, ou assim que possível. A alimentação trófica (alimentação enteral mínima) foi iniciada com 24 horas de estabilidade hemodinâmica e oxigenação, e a alimentação propriamente dita após 72 a 96 horas de vida, dependendo do histórico clínico, com aumentos diários de 20 ml/kg, de acordo com a tolerância alimentar.

- RN entre 1.000 e 1.500 g

Iniciada alimentação com 2 horas de vida, com o RN estável. Nos RN entre 1.000 e 1.250 g, a necessidade hídrica foi complementada por via endovenosa e iniciada a nutrição parenteral o mais precoce possível, nos casos em que não havia boa tolerância alimentar.

Estas recomendações referem-se a RN em bom estado geral e estáveis do ponto de vista hemodinâmico e de oxigenação, sem esforço respiratório evidente, com necessidade de fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ )  $\leq 40\%$ , sem distensão abdominal, vômitos ou estase biliar importante.

RN com asfixia perinatal grave somente foram alimentados após 48 a 72 horas de estabilidade clínica, sendo mantidos inicialmente com restrição hídrica e NPT.

#### **b) Alimentação trófica**

Os RN sem perspectiva de alimentação, independente do PN, em decorrência da doença de base, foram mantidos com alimentação trófica, desde que estáveis e com TGI íntegro. Foi iniciada o mais precoce possível, utilizando colostro de Banco

de Leite, de 10 a 20 ml/kg/dia, fracionado a cada 6 horas, a partir do momento que o RN encontrava-se estável hemodinamicamente e no que diz respeito à ventilação e oxigenação.

### **c) Intervalo da alimentação**

Após o início da alimentação propriamente dita, esta foi instituída com intervalos de 3/3 horas, observando-se a ocorrência de distensão gástrica, apnéia e resíduo gástrico antes de cada administração. No caso de não ter havido boa tolerância, foi estudada individualmente a oferta a intervalos mais freqüentes e com menor volume.

### **d) Tipo de leite utilizado**

O leite humano da própria mãe ordenhado à beira do leito e ofertado imediatamente (cru) foi a primeira escolha na alimentação dos RNPT. Na ausência ou insuficiência do mesmo, foi ofertado leite humano de banco de leite.

O HC-UFPR possui Banco de Leite Humano, referência do Ministério da Saúde para o Estado do Paraná, o qual coleta aproximadamente 180 a 240 litros de leite ao mês, que é fornecido aos RN internados nas UTI Neonatais de Curitiba.

Após aceitação adequada da dieta e quando atingido volume de 100 ml/kg/dia, o leite humano foi enriquecido com FM 85 ®.

Nos RN com curva de peso insatisfatória, na terceira semana de vida, foi introduzido leite de fórmula modificado (Pré-NAN ®), intercalado com o leite humano, desde que excluídos outros fatores associados (anemia, infecção, gasto energético excessivo com sucção).

## **3.6.2 Controles Glicêmicos**

Para determinar os efeitos da insulina enteral na concentração da glicose sérica, além dos controles glicêmicos de rotina do Serviço, foram feitas aferições sistemáticas durante a administração da primeira, segunda e quinta doses da droga

(insulina ou placebo). Os intervalos das aferições foram no momento zero da administração da droga e após 30 e 90 minutos.

Foram utilizadas tiras reagentes de glicose (*Accu-Chek*® - *Advantage Pro*, Suíça), considerando < 40 mg/dl como valor para triagem para hipoglicemia, sendo confirmado com dosagem plasmática de glicemia quando a triagem era positiva.

### 3.7 COLETA DE DADOS

Foram obtidos, de modo prospectivo, dados maternos e do RN, a partir de registros em prontuários médicos e do relatório de enfermagem, referentes a fatores pré-natais, perinatais e neonatais, conforme descritos a seguir.

#### 3.7.1 Antecedentes Maternos

As mães dos pacientes estudados foram avaliadas quanto a:

- a) idade materna;
- b) número de gestações;
- c) ocorrência e tempo de ruptura prematura de membranas;
- d) uso de corticosteróides antenatal: tratamento completo quando a gestante recebeu 2 doses de 12 mg de betametasona, com intervalos de 24 horas, por via intramuscular, no mínimo 24 horas e no máximo 168 horas antes do parto, conforme preconizado pelo *National Institutes of Health Consensus Development Conference* (1995);
- e) infecção perinatal: considerado a corioamnionite e a infecção do trato urinário. A corioamnionite foi definida com base em parâmetros clínicos, entre os quais perda de líquido pela vagina, febre, taquicardia fetal e materna, sensibilidade uterina, presença de líquido amniótico fétido associados ou não a alterações infecciosas no hemograma materno (COWLES; GONIK, 2002). Para infecção do trato urinário foram incluídos os casos de bacteriúria assintomática (definida pelo isolamento de



mais de 100.000 colônias bacterianas na urina de uma paciente sem manifestações clínicas), de cistite aguda (caracterizada por disúria, polaciúria e urgência urinária, acompanhadas do isolamento de mais de 100.000 colônias bacterianas na urocultura) e de pielonefrite aguda (definida pela presença de febre, dor no ângulo costovertebral e sintomas de cistite) (COWLES; GONIK, 2002);

- f) sofrimento fetal identificado por exame: definido pela presença de diástole zero ou diástole reversa identificados no ecodoppler fetal.

### 3.7.2 Dados dos Recém-nascidos

- a) via de parto (vaginal ou cesariana);
- b) PN;
- c) avaliação da IG, de acordo com a data da última menstruação materna (na presença de ciclos regulares e ausência de uso de contraceptivos hormonais) ou; avaliação por ultra-sonografia fetal realizada nas primeiras 20 semanas de gestação ou; avaliação clínica pelo método de New Ballard (BALLARD *et al.*, 1991), na ausência de concordância de menos de uma semana entre as idades cronológica e ultra-sonográfica;
- d) gênero;
- e) classificação do peso em relação à IG em pequeno (PIG), adequado (AIG) ou grande para IG (GIG). Foram considerados PIG os RN com PN abaixo do 10.<sup>o</sup> percentil na curva de classificação de RN pelo crescimento intra-uterino e pela IG de Battaglia e Lubchenco (1967). Foram considerados GIG os RN com peso acima do 90.<sup>o</sup> percentil desta curva. Os RN classificados como AIG apresentavam PN entre o 10.<sup>o</sup> e o 90.<sup>o</sup> percentil da curva;
- f) medidas antropométricas ao nascimento (perímetro cefálico, perímetro torácico, perímetro abdominal e comprimento);

- g) gemelaridade;
- h) escore de APGAR atribuídos no 1.º e 5.º minutos de vida;
- i) necessidade de manobras de reanimação na sala de parto de acordo com o protocolo preconizado pela Academia Americana de Pediatria e Associação Americana de Cardiologia (KATTWINKEL, 2000);
- j) classificação pelo escore CRIB (INTERNATIONAL NEONATAL NETWORK, 1993);
- k) evolução clínica do RN e principais diagnósticos clínicos durante o período de internação (ver 3.8);
- l) avaliação das estratégias terapêuticas adotadas, incluindo: uso de surfactante exógeno para reposição de surfactante pulmonar na Síndrome de Desconforto Respiratório; cateterização dos vasos umbilicais (artéria e veia) e tempo de permanência do cateter; uso de indometacina, ibuprofeno, dexametasona, diuréticos; uso de eritromicina, fentanil, xantinas (citrato de cafeína, aminofilina), durante dieta;
- m) dados relacionados a alimentação: idade de início e tempo da alimentação trófica (enteral mínima); idade de início da alimentação propriamente dita; idade em que atingiu volume de dieta de 100 ml/kg/dia; idade em que atingiu volume de dieta de 150 ml/kg/dia (enteral plena);
- n) dados relacionados a intolerância alimentar (até 28 dias de vida e após 28 dias de vida até a alta e/ou óbito): volume de estase  $\geq 2$  ml/kg; volume de estase  $\geq 50\%$  do leite ofertado nas últimas 3 horas; episódios de vômitos; episódios de distensão abdominal; número de pausas na dieta; número de interrupções da dieta por mais de 24 horas;
- o) tempo de NPT e complicações associadas (colestase relacionada a NPT, hipertrigliceridemia);
- p) diagnóstico de ECN (idade do diagnóstico; tempo após início da dieta, volume da dieta ao diagnóstico);
- q) curva ponderal, por semana, até a alta e/ou óbito;

- r) idade em que recuperou PN;
- s) tempo em dias do início da alimentação até atingir PN;
- t) dados antropométricos na alta (peso, perímetro cefálico, comprimento);
- u) hipoglicemia relacionada ao protocolo;
- v) evolução (alta ou óbito) e tempo de internamento.

Todos os dados foram obtidos pelo pesquisador e registrados no instrumento de coletas de dados elaborado pelo autor, apresentado no Anexo 3.

### 3.8 CRITÉRIOS PARA OS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DOS RN

#### 3.8.1 Intolerância Alimentar

Caracterizada por resíduo gástrico, determinado pela aspiração do conteúdo gástrico via sonda a cada 3 horas, maior ou igual a 2 ml/kg de peso do RN ou superior a 50% do volume de leite ofertado nas últimas 3 horas, podendo apresentar distensão abdominal e radiografia de abdome normal ou com distensão leve das alças (SHULMAN, 2002).

#### 3.8.2 Asfixia Perinatal Grave

Definida pela presença de escore de APGAR abaixo de 3 no 5.<sup>o</sup> minuto de vida, acidemia metabólica ou mista profunda ( $\text{pH} < 7,0$ ) determinada por gasometria arterial coletada na primeira hora de vida, associadas ou não a alterações neurológicas (convulsões, hipotonia, hiporreflexia, coma) e disfunção orgânica multissistêmica, ou seja, alterações nos sistemas cardiovascular, gastrintestinal, pulmonar, hematológico ou renal (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002).

### 3.8.3 Persistência do Canal Arterial (PCA)

Definida clinicamente pela presença de impulsão sistólica do ventrículo esquerdo, pulsos periféricos amplos, acompanhados ou não de sopro auscultado em região superior do bordo esternal esquerdo. Na radiografia de tórax, por aumento da área cardíaca, associado à hipotransparência pulmonar difusa, sugestiva de edema pulmonar. O diagnóstico clínico de PCA foi confirmado mediante ecocardiograma.

### 3.8.4 Sepses Neonatal

Definida clinicamente pela presença variável de sinais como instabilidade térmica, letargia, apnéia e sucção débil (FREIJ; McCracken, 1994), associados a alterações da contagem de leucócitos e/ou plaquetas, proporção elevada de neutrófilos imaturos em relação aos neutrófilos totais, resultando em um escore hematológico para triagem de sepsis neonatal igual ou superior a 3 (RODWELL; TUDEHOPE, 1988). A sepsis também foi definida no caso de sinais clínicos de choque séptico, como hipotensão sistêmica, má perfusão periférica, após correção do déficit de líquidos, associado aos dados laboratoriais de infecção anteriormente relacionados. O isolamento de um microorganismo na hemocultura foi utilizado para classificar como sepsis confirmada por hemocultura.

### 3.8.5 Enterocolite Necrosante Neonatal (ECN)

Foi considerada quando os RN apresentavam os graus II e III da classificação de Bell, modificada por Walsh e Kliegman (1986):

- a) Estágio II  $\Rightarrow$  sinais sistêmicos inespecíficos, acidose metabólica e plaquetopenia, distensão abdominal, dor e edema de parede abdominal, fezes com sangue e achados radiográficos de pneumatose intestinal, com ou sem ar no sistema porta;

- b) Estágio III  $\Rightarrow$  sinais sistêmicos importantes, com apneias freqüentes, distúrbios hidro-eletrolíticos, hipotensão arterial, neutropenia e coagulopatia, acompanhados de edema e eritema intensos de parede abdominal e achados radiográficos sugestivos de ascite proeminente e alça sentinela persistente, com ou sem pneumoperitônio.

### 3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram obtidos prospectivamente, digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), conferidos e exportados para o programa Statistica®.

A escolha do tratamento estatístico foi realizada na dependência dos diferentes tipos de análises, considerando o caráter das variáveis estudadas, tipo de distribuição, número de classificações em grupos e características de independência ou dependência.

As variáveis de distribuição contínua foram inicialmente submetidas à avaliação de sua distribuição através de testes de normalidade, coeficiente de variação e análise de histogramas. As variáveis categóricas foram classificadas, de acordo com sua natureza, em nominal ou ordinal.

No estudo analítico das variáveis categóricas foi aplicado o teste exato de Fisher.

Para avaliar as possíveis diferenças entre variáveis contínuas de distribuição normal foi utilizado o teste paramétrico t de Student para amostras independentes enquanto para variáveis de distribuição assimétrica foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Para avaliar as possíveis diferenças ocorridas nas glicemias entre os períodos basal e com 30 e 90 minutos de evolução, foram aplicados os testes paramétricos dependentes, considerando a natureza observacional do estudo, com avaliações repetidas do mesmo paciente ao longo do tempo. Desta forma, foi utilizado o modelo de análise da variância fatorial para medidas repetidas (ANOVA).

Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância mínimo de 5%.

O tamanho da amostra foi estimado considerando um erro de tipo I de 5% (alfa) e erro do tipo II de 10%, com um poder de teste estimado mínimo de 90%.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

Durante o período de estudo, 88 RN com PN  $\leq$  1500 g foram admitidos na UTI Neonatal do HC-UFRP. Destes, 38 foram excluídos do estudo pelos seguintes motivos:

- Dezesesseis evoluíram a óbito antes de completar 28 dias de vida, resultando em uma taxa de mortalidade de 18,18%;
- Quatro apresentavam malformações congênitas graves e/ou síndromes genéticas incompatíveis com a vida (2 casos com múltiplas malformações fetais, 1 caso com sirenômia, 1 caso de agenesia renal bilateral);
- Um por apresentar perfuração intestinal espontânea antes de iniciar a dieta;
- Três evoluíram com quadro ECN em até 7 dias após o início da alimentação;
- Três pacientes iniciaram a dieta sem iniciar o protocolo;
- Dois com protocolo não cumprido (após interrupção da dieta por episódio de intolerância, não foi administrado placebo ou insulina após reintrodução da dieta);
- Quatro foram excluídos após transferência para outro serviço, antes da alta;
- Cinco RN não foram incluídos no estudo devido seus pais ou responsáveis não terem autorizado mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

Portanto, constituíram a amostra deste estudo 50 RN, cuja média de IG foi de  $30,3 \pm 2,1$  semanas e de PN de  $1151,5 \pm 219,9$  g. Trinta e dois RN (64,0%) foram considerados AIG, e 18 (36,0%) FIG. Vinte e cinco eram do sexo masculino (50,0%) e 25 do sexo feminino (50,0%).

Todos os cinquenta pacientes incluídos na amostra nasceram no HC-UFPR. Treze (26,0%) pacientes eram gemelares, dos quais dez foram incluídos ambos os irmãos no estudo. Em dois casos o irmão foi excluído por ter PN acima de 1500 g, e o outro gêmeo foi excluído por ter ido a óbito antes de 28 dias de vida.

## 4.2 GRUPOS DE ESTUDO

Grupo PLACEBO: constituído por 27 pacientes (54,0%);

Grupo INSULINA: constituído por 23 pacientes (46,0%).

## 4.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS

Na tabela 1 estão apresentadas as características maternas da população de estudo. Os grupos se assemelharam nas características maternas observadas com exceção de infecção perinatal que foi mais freqüente no grupo PLACEBO ( $p = 0,02$ ).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS MATERNAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

CARACTERÍSTICAS	GRUPO PLACEBO (n = 27)	GRUPO INSULINA (n = 23)	p
Idade materna (anos)	26,4 ± 6,5	27,8 ± 6,1	<sup>(1)</sup> 0,42
N.º de gestações	2 (1-6)	2 (1-5)	<sup>(2)</sup> 1,00
Corticóide antenatal completo	13 (48,1%)	16 (69,6%)	<sup>(3)</sup> 0,20
Parto normal	09 (33,3%)	04 (17,4%)	<sup>(3)</sup> 0,33
Infecção perinatal	06 (22,2%)	0 (0,0%)	<sup>(3)</sup> 0,02
Sofrimento fetal identificado por exame	06 (22,2%)	07 (30,4%)	<sup>(3)</sup> 0,53
Gemelaridade	07 (25,9%)	06 (26,0%)	<sup>(3)</sup> 1,00

(1) Teste t de Student.

(2) Teste de Mann-Whitney.

(3) Teste Exato de Fisher.

Na tabela 2 estão apresentadas as características antropométricas e de vitalidade ao nascimento. Não se observou diferença significativa nas características antropométricas e de vitalidade ao nascimento entre os dois grupos.



TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E DE VITALIDADE AO NASCIMENTO

CARACTERÍSTICAS	GRUPO PLACEBO (n = 27)	GRUPO INSULINA (n = 23)	p
Sexo (M/F)	12/15 (44,4%/55,6%)	13/10 (56,5%/43,5%)	<sup>(3)</sup> 0,57
Peso (g)	1134,4 ± 227,2	1171,5 ± 214,4	<sup>(1)</sup> 0,55
RN AIG	17 (53,1%)	15 (46,9%)	<sup>(3)</sup> 1,00
Idade gestacional (semanas)	30,0 ± 2,3	30,6 ± 1,8	<sup>(1)</sup> 0,29
Apgar no 1.º minuto	6 (1-9)	6 (1-9)	<sup>(2)</sup> 0,43
Apgar no 5.º minuto	8 (3-10)	8 (6-10)	<sup>(2)</sup> 0,79

NOTA: M - masculino; F - feminino; RN - recém-nascido; AIG - adequado para a idade gestacional.

(1) Teste t de Student.

(2) Teste de Mann-Whitney.

(3) Teste Exato de Fisher.

A quase totalidade dos RN não necessitaram de manobras de reanimação na sala de parto (36/50; 70,0%), tendo escore CRIB em mediana de 2, variando de 0 a 9, sem diferença entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

Na tabela 3 estão apresentadas as intercorrências neonatais registradas nos dois grupos e não foi observada diferenças durante o internamento. O tempo de permanência do cateter venoso umbilical foi de 5 dias em mediana, variando de 5 a 12 dias, sem diferença entre os grupos ( $p = 1,00$ ).

TABELA 3 - DOENÇAS NEONATAIS E USO DE SURFACTANTE NA POPULAÇÃO DE ESTUDO

DOENÇAS NEONATAIS	GRUPO PLACEBO (n = 27)	GRUPO INSULINA (n = 23)	<sup>(1)</sup> p
Asfixia perinatal grave	01 (3,7%)	0 (0,0%)	1,00
Doença respiratória	26 (59,3%)	09 (41,0%)	0,18
Terapia com surfactante	09 (33,3%)	06 (26,1%)	0,66
PCA	08 (29,6%)	05 (21,7%)	0,74
Outras cardiopatias congênitas	01 (3,7%)	0 (0,0%)	1,00
Sepse neonatal confirmada	05 (18,5%)	04 (17,4%)	1,00

NOTA: PCA - persistência do canal arterial; HPIV - hemorragia peri e intraventricular.

(1) Teste Exato de Fisher.

Na tabela 4 estão apresentadas as medicações utilizadas nestes RN, que poderiam ocasionar alterações relacionadas a um maior tempo de esvaziamento gástrico e maior número de episódios de intolerância (xantinas), durante o protocolo; maior risco de ECN (indometacina e ibuprofeno) e dificuldade no ganho ponderal

(diurético). Não se observou diferença em relação às medicações utilizadas durante o internamento.

TABELA 4 - MEDICAÇÕES UTILIZADAS E TEMPO DE USO NA POPULAÇÃO DE ESTUDO

MEDICAÇÕES	GRUPO PLACEBO (n = 27)	GRUPO INSULINA (n = 23)	p
Indometacina	03 (11,1%)	02 (8,7%)	<sup>(1)</sup> 0,89
Ibuprofeno	06 (22,2%)	02 (8,7%)	<sup>(1)</sup> 0,23
Xantinas	19 (70,4%)	15 (65,2%)	<sup>(1)</sup> 0,70
Tempo de xantinas (dias)	11,0 (2,0 - 39,0)	10,0 (2,0 - 46,0)	<sup>(2)</sup> 0,60
Fentanil	02 (7,4%)	01 (4,3%)	<sup>(1)</sup> 0,65
Tempo de fentanil (dias)	6,0 (1,0 - 11,0)	3,0 (3,0 - 3,0)	<sup>(2)</sup> 1,00
Diurético	06 (22,2%)	03 (13,0%)	<sup>(1)</sup> 0,41
Tempo de diurético (dias)	16,5 (10 - 25,0)	40,0 (11,0 - 58,0)	<sup>(2)</sup> 0,30

(1) Teste Exato de Fisher.

(2) Teste Mann-Whitney.

#### 4.4 EVOLUÇÃO DA DIETA E INTOLERÂNCIA ALIMENTAR

Na tabela 5 estão apresentados os dados referentes ao esquema alimentar dos RN. Não foram observadas variações nos tempos de evolução da dieta e idade em que foi atingido a alimentação enteral plena entre os grupos analisados.

TABELA 5 - INÍCIO E PROGRESÃO DA DIETA NA POPULAÇÃO DE ESTUDO (medianas em dias)

HISTÓRIA ALIMENTAR	GRUPO PLACEBO (n = 27)	GRUPO INSULINA (n = 23)	<sup>(1)</sup> p
Início da alimentação EM	2,0 (1,0 - 7,0)	2,0 (1,0 - 6,0)	0,86
Tempo de EM	2,0 (1,0 - 6,0)	1,0 (0,0 - 13,0)	0,83
Início da dieta enteral	4,0 (1,0 - 13,0)	4,0 (2,0 - 16,0)	0,50
Idade que atingiu 100 ml/kg/dia	8,0 (3,0 - 26,0)	10,0 (4,0 - 19,0)	0,48
Idade que atingiu 150 ml/kg/dia	11,0 (7,0 - 30,0)	13,0 (7,0 - 21,0)	0,40
Intervalo [EM – 150 ml/kg/dia]	9,0 (5,0 - 28,0)	9,5 (6,0 - 18,0)	0,74
Intervalo [dieta enteral até 150 ml/kg/dia]	7,0 (4,0 - 27,0)	6,0 (5,0 - 13,0)	0,80

NOTA: EM - dieta enteral mínima.

(1) Teste de Mann-Whitney.

Encontra-se nas tabelas 6 e 7 o número de pacientes que apresentaram intercorrências alimentares. Foram divididas as intercorrências alimentares observadas até 28 dias de vida do RN, isto é, durante o período de utilização do protocolo (Tabela 6) e as que ocorreram após 28 dias, até a alta (Tabela 7).

TABELA 6 - INTERCORRÊNCIAS ALIMENTARES ATÉ 28 DIAS DE VIDA (número de pacientes)

INTERCORRÊNCIAS	GRUPO PLACEBO (n = 27)	GRUPO INSULINA (n = 23)	P
Total de pacientes com intolerância alimentar	19 (70,4%)	17 (73,9%)	<sup>(1)</sup> 1,00
Volume de estase ( $\geq 2$ ml/kg/dia)	19 (70,4%)	17 (73,9%)	<sup>(1)</sup> 1,00
Volume de estase (> 50% leite)	14 (51,8%)	15 (65,2%)	<sup>(1)</sup> 1,00
Vômitos	08 (29,6%)	05 (21,7%)	<sup>(1)</sup> 0,74
Distensão abdominal	07 (25,9%)	03 (13,0%)	<sup>(1)</sup> 0,30
Pausas na dieta	11 (40,7%)	12 (52,1%)	<sup>(1)</sup> 0,57
Interrupções da dieta	10 (37,0%)	08 (34,7%)	<sup>(1)</sup> 1,00
Tempo de água destilada/insulina (dias)	24,7 $\pm$ 3,0	23,6 $\pm$ 3,6	<sup>(2)</sup> 0,21

NOTA: Volume de estase (> 50% leite) – resíduo maior que 50% do volume de leite ofertado nas últimas 3 horas.

(1) Teste de Mann-Whitney.

(2) Teste t de Student.

TABELA 7 - INTERCORRÊNCIAS ALIMENTARES APÓS 28 DIAS DE VIDA (número de pacientes)

INTERCORRÊNCIAS	GRUPO PLACEBO (n = 27)	GRUPO INSULINA (n = 23)	<sup>(1)</sup> p
Episódios de estase ( $\geq 2$ ml/kg/dia)	07 (25,9%)	03 (13,0%)	0,30
Episódios de estase (> 50% leite)	01 (3,7%)	02 (8,7%)	0,58
Vômitos	03 (11,1%)	04 (17,4%)	0,68
Distensão abdominal	0 (0,0%)	01 (4,3%)	0,46
Pausas na dieta	01 (3,7%)	02 (8,7%)	0,58
Interrupções da dieta	0 (0,0%)	02 (8,7%)	0,20

NOTA: Volume de estase (> 50% leite) – resíduo maior que 50% do volume de leite ofertado nas últimas 3 horas.

(1) Teste de Exato de Fisher.

Nas tabelas 8 e 9 estão apresentados os dados referentes aos números totais de intercorrências alimentares registradas.

TABELA 8 - NÚMERO DE INTERCORRÊNCIAS ALIMENTARES ATÉ 28 DIAS DE VIDA

INTERCORRÊNCIAS ALIMENTARES	GRUPO PLACEBO (n = 27)	GRUPO INSULINA (n = 23)	<sup>(1)</sup> p
Episódios de estase ( $\geq 2$ ml/kg/dia)	3,0 (1,0 - 15,0)	3,0 (1,0 - 8,0)	0,97
Episódios de estase (> 50% leite)	2,5 (1,0 - 8,0)	2,0 (0,0 - 7,0)	0,75
Vômitos	1,0 (1,0 - 4,0)	3,0 (1,0 - 16,0)	0,30
Distensão abdominal	1,0 (1,0 - 2,0)	1,0 (1,0 - 1,0)	0,49
Pausas na dieta	1,0 (0,0 - 6,0)	2,0 (1,0-4,0)	0,58
Interrupções da dieta	1,0 (1,0 - 2,0)	1,5 (1,0 - 2,0)	0,16

NOTA: Volume de estase (> 50% leite) – resíduo maior que 50% do volume de leite ofertado nas últimas 3 horas.

(1) Teste de Mann-Whitney.

TABELA 9 - NÚMERO DE INTERCORRÊNCIAS ALIMENTARES APÓS 28 DIAS DE VIDA

INTERCORRÊNCIAS ALIMENTARES	GRUPO PLACEBO (n = 27)	GRUPO INSULINA (n = 23)	<sup>(1)</sup> p
Episódios de estase ( $\geq 2$ ml/kg/dia)	2,0 (1,0 - 2,0)	2,0 (1,0 - 4,0)	0,49
Episódios de estase (> 50 leite)	1,0 (1,0 - 1,0)	1,0 (1,0 - 1,0)	1,00
Vômitos	1,0 (1,0 - 5,0)	1,0 (1,0 - 5,0)	0,85
Distensão abdominal	0,0 (0,0 - 0,0)	1,0 (1,0 - 1,0)	1,00
Pausas na dieta	1,0 (1,0 - 1,0)	1,0 (1,0 - 1,0)	1,00
Interrupções da dieta	0,0 (0,0 - 0,0)	1,50 (1,0 - 2,0)	1,00

NOTA: Volume de estase (> 50% leite) – resíduo maior que 50% do volume de leite ofertado nas últimas 3 horas.

(1) Teste de Mann-Whitney.

Vinte e quatro RN do grupo PLACEBO (88,9%) e dezenove do grupo INSULINA (82,6%) foram submetidos à NPT ( $p = 0,68$ ), iniciada em mediana de 2 dias (1 a 5 dias) e duração de 6 dias (1 a 32 dias) ( $p > 0,05$ ). Apenas um RN apresentou colestase e hiperlipidemia.

ECN ocorreu em apenas 01 RN do grupo INSULINA, com 20 dias, 18 dias após o início da dieta e volume de dieta de 190 ml/Kg/dia.

#### 4.5 COMPARAÇÃO DA CURVA PONDERAL ENTRE OS GRUPOS

O gráfico 1 ilustra a curva ponderal nos dois grupos de RN.

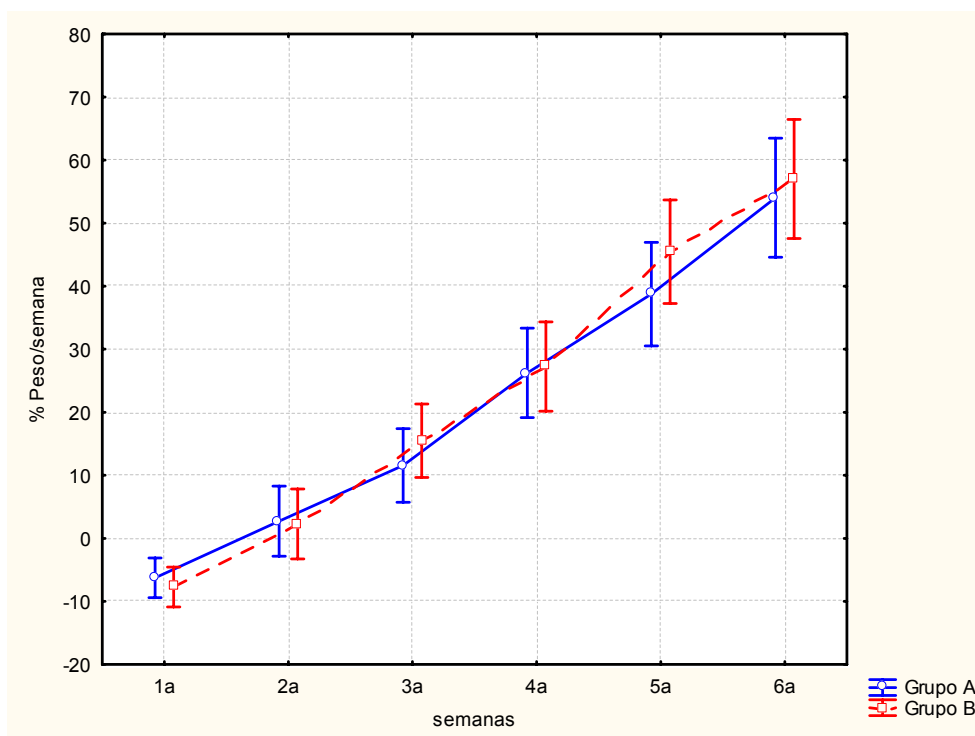


GRÁFICO 1 - CURVA PONDERAL NAS PRIMEIRAS 6 SEMANAS

NOTAS: Grupo A = GRUPO PLACEBO

Grupo B = GRUPO INSULINA

ANOVA para medidas repetidas:  $p = 0,27$ .

Não se observou diferença significativa nas medidas registradas (Tabela 10).

TABELA 10 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUANTO A VARIAÇÕES DE MEDIDAS E TEMPOS

	GRUPO PLACEBO (n = 27)	GRUPO INSULINA (n = 23)	<sup>(1)</sup> p
Tempo em que atingiu PN (dias)	12,6 ± 6,5	12,8 ± 5,0	0,90
Tempo em que atingiu PN após início da dieta (dias)	10,2 ± 6,1	10,1 ± 4,9	0,93
Peso com 36 sem IG corrigida (g)	1659,0 ± 202,1	1576,5 ± 255,3	0,26
Peso na alta hospitalar (g)	1943,7 ± 249,9	1940,9 ± 233,0	0,96
Ganho de peso por dia (g/dia)	16,3 ± 2,9	15,7 ± 1,2	0,44
PC na alta hospitalar (cm)	31,3 ± 1,4	31,7 ± 1,2	0,35
Comprimento na alta hospitalar (cm)	42,0 ± 3,8	41,9 ± 1,7	0,95

NOTA: PN - peso de nascimento; IG – idade gestacional.

(1) Teste t de Student.

No modelo de regressão múltipla, considerando como variável dependente o tempo necessário para atingir o PN e como variáveis independentes a IG, o PN, o Apgar de 1.<sup>o</sup> minuto, uso de insulina no leite, início da dieta e o início da alimentação enteral mínima observou-se que as variáveis selecionadas foram o início da dieta, o PN e IG ( $R = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ). Desta forma, estas variáveis foram selecionadas como as relacionadas nesta amostra como responsáveis por cerca de 50% da variabilidade do tempo necessário para atingir o tempo de nascimento. O uso de insulina no leite humano não foi uma variável determinante significativa.

#### 4.6 CONTROLE GLICÊMICO ENTRE OS GRUPOS

Os gráficos 2, 3 e 4 ilustram as glicemias de acordo com as doses de insulina (1.<sup>a</sup>, 2.<sup>a</sup> e 5.<sup>a</sup> doses), nos momentos da administração (tempo zero), após 30 e após 90 minutos.

Embora os níveis de glicemia do grupo INSULINA fossem menores que as do PLACEBO, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas glicemias entre ambos os grupos, e nenhum paciente que recebeu insulina enteral apresentou hipoglicemia ( $\leq 40$  mg/dl).

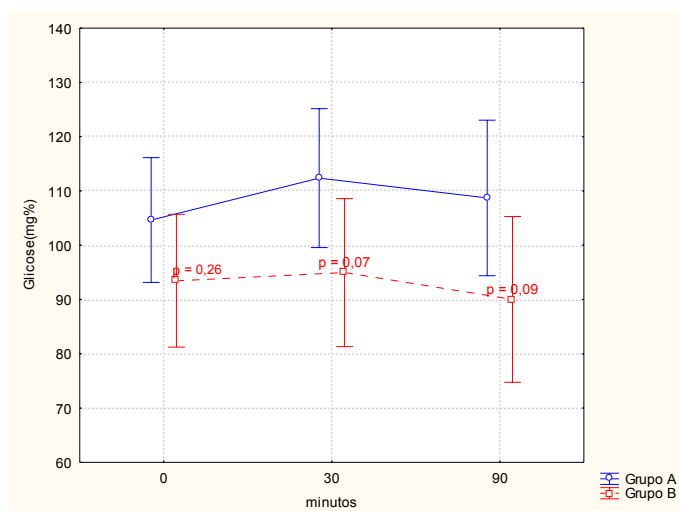


GRÁFICO 2 - GLICEMIA PLASMÁTICA ANTES E APÓS A 1.<sup>ª</sup> DOSE DE INSULINA/PLACEBO

NOTAS: Grupo A = GRUPO PLACEBO  
 Grupo B = GRUPO INSULINA  
 ANOVA para medidas repetidas.

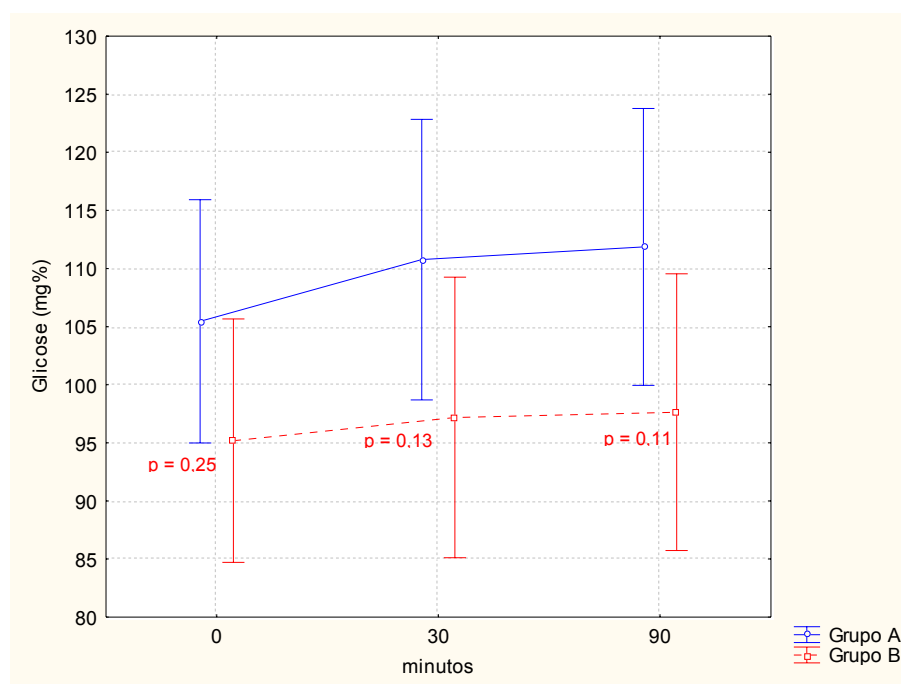


GRÁFICO 3 - GLICEMIA PLASMÁTICA ANTES E APÓS A 2.<sup>ª</sup> DOSE DE INSULINA/PLACEBO

NOTAS: Grupo A = GRUPO PLACEBO  
 Grupo B = GRUPO INSULINA  
 ANOVA para medidas repetidas.

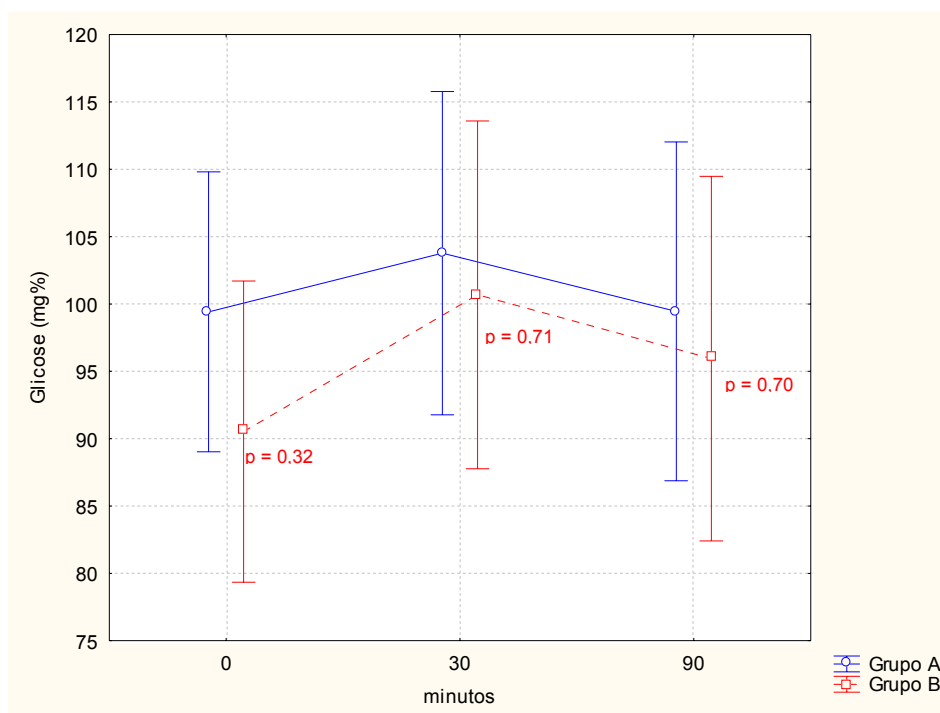


GRÁFICO 4 - GLICEMIA PLASMÁTICA ANTES E APÓS A 5.ª DOSE DE INSULINA/PLACEBO

NOTAS: Grupo A = GRUPO PLACEBO

Grupo B = GRUPO INSULINA

ANOVA para medidas repetidas.

Para avaliar se este resultado também seria reproduzido quando analisados RN mais imaturos, os grupos foram divididos, sendo selecionados apenas os RN com IG  $\leq 30$  semanas – 17 do grupo PLACEBO (62,96%) e 10 do grupo INSULINA (43,48%).

Também, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. Porém, encontrou-se valores de glicemia mais baixos no grupo que recebeu insulina, principalmente na primeira dose de insulina, com valores bem próximos ao nível de significância ( $p = 0,05$  com 30 minutos e  $p = 0,06$  com 90 minutos) (Gráfico 5). E quando analisadas as diferentes medidas da glicemia na curva de tempo (ANOVA de Friedman), neste grupo de pacientes prematuros  $\leq 30$  semanas que recebeu insulina enteral, observa-se uma tendência a redução níveis glicêmicos do momento 0 minutos para o momento 90 minutos ( $p = 0,13$ ).

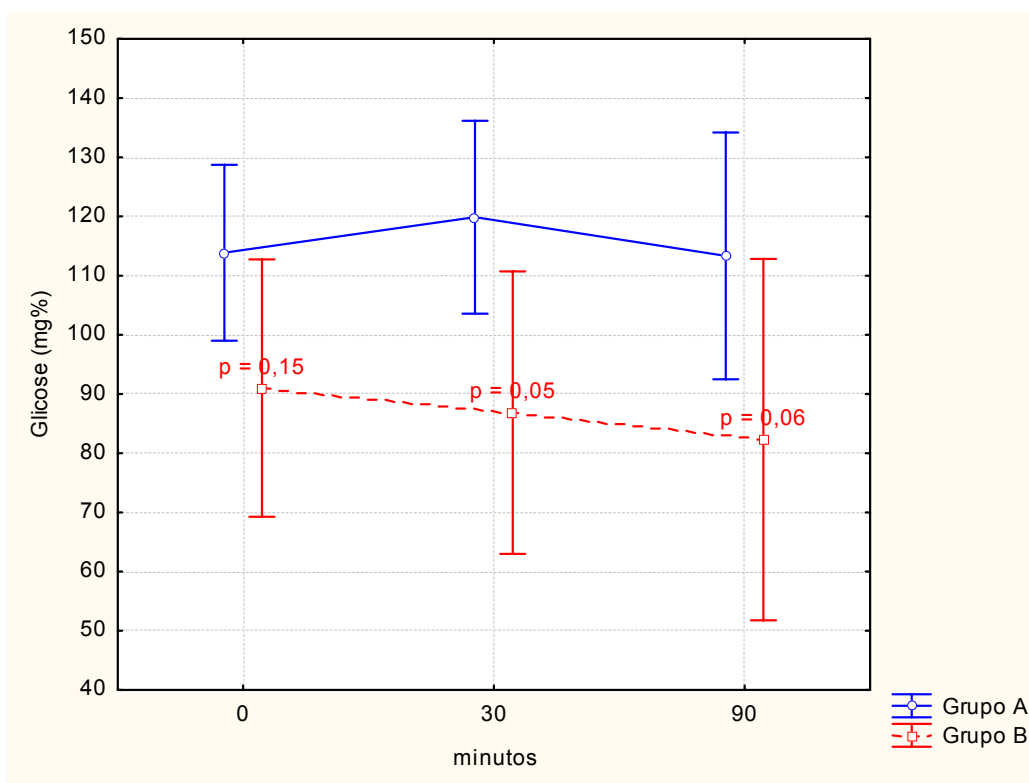


GRÁFICO 5 – GLICEMIA PLASMÁTICA EM RNPT  $\leq 30$  SEMANAS – ANTES E APÓS A 1.<sup>ª</sup> DOSE DE INSULINA/PLACEBO

NOTAS: Grupo A = GRUPO PLACEBO

Grupo B = GRUPO INSULINA

ANOVA para medidas repetidas

ANOVA de Friedman para Grupo B ( $p = 0,13$ )



## 5 DISCUSSÃO

O RNPT de muito baixo peso freqüentemente tem dificuldade em tolerar a alimentação enteral devido a vários fatores relacionados à imaturidade do TGI. Esta dificuldade leva, muitas vezes, à dependência da nutrição parenteral, com subsequente risco de infecções e disfunção hepática (SCHANLER, 1996).

A intolerância alimentar é descrita por muitos autores pela presença de resíduo gástrico, freqüentemente de aspecto bilioso, distensão abdominal e vômitos, porém não existe um consenso na literatura, e muitos relatos baseiam-se na experiência individual dos serviços. Distensão abdominal, com aumento da circunferência em 2 centímetros, e presença de resíduo gástrico maior que 25% do volume de leite da última oferta, são considerados por Berseth (1996a) como bons indicadores clínicos de intolerância alimentar. Premji *et al.* (2002) definem intolerância alimentar pela presença de resíduo gástrico, distensão abdominal ou vômitos em intensidade suficiente que obrigue a interrupção da dieta, conforme experiência clínica pessoal. Já Nuntnarumit *et al.* (2006) são menos conservadores, definindo intolerância pela presença de resíduo gástrico de pelo menos 50% do volume ofertado nas últimas 3 horas, em no mínimo 2 ocasiões durante um período de 24 horas.

No presente estudo, que definiu intolerância alimentar pela presença de resíduo gástrico com volume  $\geq 2$  ml/kg de peso ou  $> 50\%$  do volume de leite ofertado nas últimas 3 horas, encontrou-se prevalência de intolerância alimentar de 72,0% (36 dos 50 pacientes), um valor maior do que o observado nos demais estudos existentes, os quais descrevem taxas que variam de 2 a 67% (GROSS; SLANGLE, 1993; PREMJI *et al.*, 1997; PREMJI *et al.*, 2002). É possível que o critério adotado no presente estudo tenha sido muito rígido, o que explicaria esta freqüência elevada. Contudo, a ausência de uma definição consensual quanto a intolerância alimentar, prejudica a comparação destes dados.

Na comparação entre os dois grupos (INSULINA e PLACEBO), os resultados indicam que ambos eram semelhantes entre si quanto às características maternas

(com exceção apenas de infecção perinatal que foi mais freqüente no grupo PLACEBO), antecedentes perinatais, IG e dados antropométricos ao nascimento, doenças e intercorrências clínicas durante a internação.

Os RNPT de muito baixo peso recebem rotineiramente inúmeras medicações durante o período de internamento na UTI Neonatal, sendo que muitas dessas drogas possuem efeitos adversos relacionados à tolerância alimentar e a alterações na curva ponderal (BERSETH, 2001). Dentre estas podemos destacar as medicações opióides, as xantinas e as medicações utilizadas para o tratamento da PCA.

Receptores de morfina encontram-se amplamente distribuídos pelo TGI, tanto em adultos quanto em neonatos. Sabe-se que drogas como a morfina e o fentanil, que se ligam a estes receptores, inibem a função motora do intestino delgado. Assim, o RN que recebe estas medicações para sedação apresenta menos contrações motoras duodenais e um trânsito intestinal mais lento (BERSETH, 1996b).

As xantinas (aminofilina, teofilina e cafeína), usadas rotineiramente no tratamento da apnéia da prematuridade, causa redução no tônus do esfíncter esofágico inferior, com aumento nos episódios de refluxo em adultos. Porém, em RNPT ainda existem poucos estudos randomizados, prospectivos, avaliando os efeitos dessas drogas no esfíncter esofágico inferior (BERSETH, 2001).

A indometacina, um inibidor da prostaglandina, causa vasoconstrição e diminui o fluxo sangüíneo arterial. Os RN que recebem indometacina para o fechamento da PCA apresentam freqüentemente redução da diurese, devido à vasoconstrição das artérias renais. Da mesma forma, acredita-se que possa ocorrer redução do fluxo esplâncnico, com risco maior de ECN. Os mesmos efeitos são postulados para o ibuprofeno (PEZZATI *et al.*, 1999).

Devido a ampla utilização destas medicações na UTI Neonatal, com possível interferência na tolerância alimentar, foi avaliado o uso das mesmas durante a realização do estudo, comparando as medianas de tempo em dias entre ambos os grupos. Não foram observadas diferenças em relação a freqüência do uso destas medicações. No entanto, considerando a freqüência de uso destas medicações – 9 (18,0%) dos

50 RN usaram indometacina e/ou ibuprofeno; 34 (68,0%) usaram xantinas; e 3 (6,0%) fentanil contínuo – no presente estudo, é possível que este fator possa estar relacionado à alta frequência de intolerância alimentar observada nos dois grupos da pesquisa.

Estudos já foram realizados em busca da otimização da tolerância alimentar do RNPT, porém têm alcançado sucesso limitado (PREMJI *et al.*, 2002).

Sabe-se que a insulina é necessária para a manutenção dos níveis normais de síntese protéica e para o processo de rápido *turnover* celular, incluindo o da mucosa do intestino delgado (CHARLTON; AHLMAN; NAIR, 2000).

Estudos realizados com modelos animais, *in vitro* e *in vivo*, documentaram a capacidade da insulina de auxiliar a maturação e crescimento gastrintestinal. Dentre estes vários estudos foi possível demonstrar que a administração enteral de insulina pode acelerar as funções e o desenvolvimento do TGI (ARSENAULT; MENARD, 1984; BUTS, De KEYSER; DIVE, 1988; SHULMAN, 1990; BUTS *et al.*, 1990; SHULMAN *et al.*, 1998; GRIFFIN; HANSEN, 1999; KINOUCHI *et al.*, 2000; MARANDI *et al.*, 2001; SHULMAN, 2002; SHAMIR *et al.*, 2005; SUKHOTNIK *et al.*, 2005b).

Arsenault e Menard (1984), estudando culturas de mucosa intestinal de ratos lactentes, *in vitro*, observaram que a administração de insulina enteral estimulava a proliferação epitelial, enquanto Buts, De Keyser e Dive (1988), estudando o efeito da insulina nas células das criptas e villus intestinais de ratos lactentes, observaram um aumento da ação de enzimas como as dissacaridases.

Em 1990, Shulman, ao estudar porcos com dois dias de vida, observou que a administração oral de insulina aumentou a atividade do RNA celular, principalmente no íleo, a atividade de algumas enzimas como a lactase e a maltase, e aumentou significativamente a massa total de intestino delgado, sem alterar os níveis séricos de glicose, insulina e cortisol.

Kinouchi *et al.* (2000), administrando insulina regular a ratos em aleitamento, observaram aumento dos níveis de amilase pancreática.

Acredita-se que o efeito da insulina nos enterócitos seja mediado por receptores específicos presentes no lúmen e na membrana basolateral das células intestinais (MARANDI *et al.*, 2001). Muitos desses efeitos foram demonstrados em modelos animais, no período da lactação, quando a resposta dos enterócitos à insulina está aumentada (BUTTS *et al.*, 1990).

Os efeitos tróficos da insulina oral na maturação intestinal podem ser demonstrados também além do período da lactação. Shamir *et al.* (2005), suplementando com insulina a dieta de ratos com 42 dias de vida, observaram que o peso das vilosidades jejunais era significativamente maior no grupo tratado com insulina quando comparado com os controles.

Sukhotnik *et al.* (2005a), investigaram o efeito da insulina oral na regeneração intestinal em ratos com Síndrome do Intestino Curto, observaram inicialmente que a administração subcutânea estimulou de forma moderada a regeneração e o crescimento intestinal, secundários a um aumento na proliferação dos enterócitos e diminuição da morte celular por apoptose. Efeitos similares positivos (aumento do peso da mucosa, aumento da quantidade de DNA e proteínas da mucosa) foram observados tanto em jejuno quanto em íleo. Em uma segunda fase do estudo, a insulina foi administrada na forma oral a ratos, após ressecção intestinal, observando-se um aumento dramático na adaptação estrutural intestinal, com aumentos significativos do peso, tanto da mucosa intestinal isolada, quanto do peso global do intestino, aumento da circunferência das alças intestinais, elevação da quantidade de proteínas e de DNA da mucosa (SUKHOTNIK *et al.*, 2005b). Este efeito foi muito mais significativo do que o observado previamente com a administração parenteral.

Porém, deve-se ressaltar que todos estes estudos foram realizados com modelos animais. O único estudo, com administração de insulina enteral a humanos, foi realizado por Shulman, em 2002. Foi um estudo piloto, não randomizado e não controlado, realizado com RNPT, entre 26 e 30 semanas de IG. O grupo de estudo foi composto por somente 8 RN que receberam, do quarto até o 28.º dia de vida, 1 U/kg de insulina regular humana, junto com o leite, a cada 6 horas. O grupo

controle foi composto por pacientes com características semelhantes aos pacientes do grupo de estudo, que foram selecionados de série histórica.

Shulman (2002) demonstrou então, que a administração enteral de insulina a RNPT melhorou a função gastrointestinal, medida através do aumento da atividade da lactase, maior precocidade em atingir a alimentação enteral plena e menor incidência de resíduo gástrico nas crianças tratadas com insulina em relação ao grupo controle. Este aumento da atividade da lactase intestinal, mediada pela insulina administrada enteral, seria uma das possíveis explicações para o fato dos prematuros tratados com insulina enteral terem alcançado mais precocemente a alimentação enteral plena e apresentarem menor incidência de intolerância alimentar, quando comparados a pacientes não tratados, visto que estudos prévios já documentaram também a importância da atividade da lactase intestinal e da digestibilidade da lactose na redução da intolerância alimentar em RNPT (SHULMAN *et al.*, 1998; GRIFFIN; HANSEN, 1999).

No estudo atual, comparando as progressões alimentares entre os grupos, não se observou diferença significativa, pois o grupo INSULINA não apresentou melhora da progressão da dieta e não atingiu a alimentação enteral plena mais precocemente.

Da mesma maneira, não foram observadas diferenças em relação aos episódios de intolerância alimentar (resíduo gástrico significativo, distensão abdominal ou vômitos), na necessidade de interrupção da dieta entre os dois grupos.

Concordando com os dados acima relatados, tanto o tempo de nutrição parenteral e a ocorrência de colestase e de hiperlipidemia relacionados a NPT, quanto as incidências de sepse nosocomial e de ECN, não foram modificadas pela administração de insulina enteral, no presente estudo.

Também, não foram observadas diferenças nas medidas antropométricas durante a internação e na alta hospitalar, e na curva ponderal entre os grupos, de forma que, a administração enteral de insulina a RNPT, com PN  $\leq$  1.500 g, não demonstrou auxiliar o desenvolvimento das funções gastrointestinais, pois não reduziu os episódios de intolerância alimentar e não melhorou o ganho ponderal.

Embora os resultados do presente estudo sejam conflitantes com os resultados encontrados no único estudo realizado em RN humanos (SHULMAN, 2002), cumpre ressaltar as limitações deste último, por se tratar de um estudo retrospectivo, não controlado e não randomizado, além de conter uma amostra de tamanho muito reduzida.

Com relação aos efeitos sistêmicos da insulina administrada por via enteral aos RNPT, Larkin (1997) descreve que na maioria das vezes esta tem sua ação apenas local, não sendo absorvida na mucosa intestinal, por ser uma macromolécula. Contudo, em doses muito altas (acima de 3 U/100 g de peso corporal), a insulina é absorvida principalmente via veia porta, e pode causar redução significativa dos níveis séricos de glicose, como observado em modelos animais (SHEHADEH *et al.*, 2006). Este efeito da diminuição da glicemia pode ocorrer além do período neonatal, mas não há relatos de ter causado hipoglicemia (SHAMIR *et al.*, 2005).

No presente estudo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas médias de glicemias entre os grupos. Nenhum paciente que recebeu insulina enteral, na dose de 1 U/kg a cada 6 horas, apresentou hipoglicemia, definido como  $\leq 40$  mg/dl.

Porém, quando analisado apenas os RNPT com IG  $\leq 30$  semanas, observou-se uma tendência a níveis glicêmicos mais baixos, principalmente na primeira dose de insulina. Este resultado não foi estatisticamente significativo porém os valores de p foram bem próximos aos de significância.

Embora não tenha sido observado hipoglicemia com a administração enteral de insulina, um número maior de pacientes teria que ser avaliado para a exclusão desta possibilidade. Logo, é possível que, se maior número de pacientes muito prematuros fossem incluídos no estudo, se observasse uma diminuição significativa da glicemia no grupo INSULINA. Além disso, os efeitos em longo prazo desta terapêutica são desconhecidos, não sendo, portanto, recomendado o seu uso fora de um protocolo de pesquisa.

## 6 CONCLUSÃO

- 1) A administração enteral de insulina a RNPT, com PN  $\leq$  1.500 g, não auxilia no desenvolvimento das funções gastrintestinais e não reduz a intolerância alimentar;
- 2) A administração enteral de insulina não reduz o tempo para que os RNPT  $\leq$  1.500 g alcancem o volume de alimentação enteral plena;
- 3) A administração enteral de insulina não resulta em melhor ganho de peso em RNPT  $\leq$  1.500 g;
- 4) A administração enteral de insulina não diminui a incidência de sepse nosocomial;
- 5) A dose de 1 U/kg de insulina regular humana, a cada 6 horas, é segura, pois não leva a alterações significativas na concentração da glicose sérica e não provoca hipoglicemia. É possível que em RN com IG  $\leq$  30 semanas a administração de insulina por via enteral possa reduzir os níveis de glicemia, principalmente após a primeira dose.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Care of the neonate. **Guidelines for Perinatal Care**. 5.ed. Evanston: American Academy of Pediatrics, 2002. p.187-235.

ARSENAULT, P.; MENARD, D. Insulin influences the maturation and proliferation of suckling mouse intestinal mucosa in serum-free organ culture. **Biol the Neonate**, Basel, Switzerland, v.46, p.229-36, 1984.

BALLARD, J. L.; KHOURY, J. C.; WEDIG, K.; WANG, L.; EILERS-WALSMAN, B. L.; LIPP, R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **J Pediatr**, St Louis, v.119, n.3, p.417-23, 1991.

BATTAGLIA, F. C.; LUBCHENCO, L. O. A practical classification for newborn infants by weight and gestational age. **J Pediatr**, St Louis, v.71, p.159, 1967.

BARNETT, C.; OMARI, T.; DAVIDSON, G.; GOODCHILD, L.; LONTIS, R.; DENT, J.; HASLAM, R. Effect of cisapride on gastric emptying in premature infants with feed intolerance. **J Pediatr Child Health**, Melbourne, Australian, v.37, n.6, p.559-63, 2001.

BARBEY, J. T.; LAZZARA, R.; ZIPES, D. P. Spontaneous adverse event reports of serious ventricular arrhythmias, QT prolongation, syncope, and sudden death in patients treated with cisapride. **J Cardiovasc Pharmacol Therapeut**, Naperville, v.7, n.2, p.65-76, 2002.

BECK-SAGUE, C. M.; AZIMI, P.; FONSECA, S. N.; BALTIMORE, R. S.; POWELL, D. A.; BLAND, L. A.; ARDUINO, M. J.; McALLISTER, S. K.; HUBERMAN, R. S.; SINKOWITZ, R. L. *et al.* Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. **Pediatr Infect Dis J**, Baltimore, v.13, p.1110-6, 1994.

BERSETH, C. L.; NORDYKE, C. Enteral nutrients promote maturation of intestinal motor activity in preterm infants. **Am J Physiol**, Washington, v.264, n.6, p.G1046-51, 1993.

BERSETH, C. L. Gastrointestinal motility in the neonate. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v.23, n.2, p.179-90, 1996a.

BERSETH, C. L. Chronic therapeutic morphine administration alters small intestinal motor pattern gastrointestinal transit in preterm infants. **Pediatr Res**, Baltimore, v.39, p.305A, 1996b.

BERSETH, C. L. Feeding methods for the preterm infant. **Semin Neonatol**, Oxford, v.6, p.417-24, 2001.

BURRIN, D. G.; STOLL, B. Key nutrients and growth factors for the neonatal gastrointestinal tract. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v.29, n.1, p.65-96, 2002.

BUTS, J. P.; De KEYSER, N.; DIVE, C. Intestinal development in the suckling rat: effect of insulin on the maturation of villus and crypt cell functions. **Eur J Clin Invest**, Oxford, v.18, p.391-8, 1988.



- BUTS, J. P.; DE KEYSER, N.; KOLANOWSKI, J.; VAN HOOFF, F. Hormonal regulation of the rat small intestine: responsiveness of villus and crypt cells to insulin during the suckling period and unresponsiveness after weaning. **Pediatr Res**, Baltimore, v.27, n.2, p.161-4, 1990.
- BUTS, J. P.; DE KEYSER, N.; SOKAL, E. M.; MARANDI, S. Oral insulin is biologically active on rat immature enterocytes. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v.25, n.2, p.230-2, 1997.
- CARVER, J. D.; BARNES, L. A. Trophic factors for the gastrointestinal tract. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v.23, n.2, p.265-85, 1996.
- CHARLTON, M.; AHLMAN, B.; NAIR, K. S. The effect of insulin on human small intestinal mucosal protein synthesis. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.118, p.299-306, 2000.
- CHIN-YUEN, S.; GOMEZ, J. M.; RAJADURAI, V. S.; SAW, S.-M.; QUAK, S.-H. Establishing enteral feeding in preterm infants with feeding intolerance: a randomized controlled study of low-dose erythromycin. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v.37, n.5, p.554-8, 2003.
- COWLES, T. A.; GONIK, B. Perinatal Infections. In: FANAROFF, A. A.; MARTIN, R. J. **Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant**. St Louis: Mosby, 2002. p.371-91.
- DONOVAN, S. M.; ODLE, J. Growth factors in milk as mediators of infant development. **Annu Rev Nutr**, Palo Alto, California, v.14, p.147-67, 1994.
- FERNÁNDEZ-MORENO, M. D.; FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, M. A.; DIAZ-JUÁREZ, J. L.; LÓPEZ-LUNA, M. P.; PRIETO, J. C. Interaction of insulin with small intestinal epithelial cells from developing rats. **Biol Neonate**, Basel, Switzerland, v.54, n.5, p.289-93, 1988.
- FORGUE-LAFITTE, M. E.; MARESCOT, M. R.; CHAMBLIER, M. C.; ROSSELIN, G. Evidence for the presence of insulin binding sites in isolated rat intestinal epithelial cells. **Diabetologia**, Berlin, v.19, p.373-8, 1980.
- FREIJ, B. J.; McCracken JR., G. H. Acute infections. In: AVERY, G. B.; FLETCHER, M. E.; MACDONALD, M. G. **Neonatology: Pathology and Management of the Newborn**. 4.ed. Philadelphia: Lippincott, 1994. p.1082-116.
- GINGERICH, R. L.; GILBERT, W. R.; COMENS, P. G.; GAVIN, J. R. Identification and characterization of insulin receptors in basolateral membranes of dog intestinal mucosa. **Diabetes**, Alexandria, Virginia, v.36, n.10, p.1124-9, 1987.
- GRIFFIN, M. P.; HANSEN, J. W. Can the elimination of lactose from formula improve feeding tolerance in premature infants? **J Pediatr**, St Louis, v.135, n.5, p.587-92, 1999.
- GROH-WARGO, S. Gastrointestinal development. In: GROH-WARGO, S.; THOMPSON, M.; HOVASI, C. J.; HARTLINE, J. V. **Nutritional care for high risk newborns**. Chicago: Precept Press, 2000. p.209-30.
- GROSS, S. J.; SLANGLE, T. A. Feeding the low birth weight infant. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v.20, p.193-209, 1993.
- GRUTTER, R.; BLUM, J. W. Insulin and glucose in neonatal calves after peroral insulin and intravenous glucose administration. **Reprod Nutr Dev**, Paris, v.31, p.389-97, 1991.

HYMAN, P. E.; ABRAMS, C.; DUBOIS, A. Effect of metoclopramide and bethanecol on gastric emptying in infants. **Pediatr Res**, Baltimore, v.19, p.1029-32, 1985.

INTERNATIONAL NEONATAL NETWORK. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. **Lancet**, London, v.342, n.8865, p.193-8, 1993.

KATTWINKEL, J. Textbook of Neonatal Resuscitation. 4.ed. USA: American Academy of Pediatrics and American heart Association, 2000.

KINOUCHI, T.; KOIZUMI, K.; KUWATA, T.; YAJIMA, T. Milk-born insulin with trypsin inhibitor in milk induces pancreatic amylase development at the onset of weaning in rats. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v.30, p.515-21, 2000.

KOLDOVSKY, O.; THORNBURG, W. Hormones in milk. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v.6, p.172-96, 1987.

LARKIN M. Out with the jab, in with the painless pills. **Lancet**, London, v.349, p.1676, 1997.

MAHON, B. E.; ROSENMAN, N. B.; KLEIMAN, M. B. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factor for infantile hypertrophic pyloric stenosis. **J Pediatr**, St Louis, v.139, p.380-4, 2001.

MARANDI, S.; DE KEYSER, N.; SALIEZ, A.; MAERNOUDT, A.-S.; SOKAL, E. M.; STILMANT, C.; RIDER, M. H.; BUTS, J.-P. Insulin signal transduction in rat small intestine: role of MAP kinases in expression of mucosal hydrolases. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, Bethesda, v.280, p.229-40, 2001.

McGUIRE, W.; McEWAN, P. Systematic review of transpyloric versus gastric tube feeding for preterm infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, London, v.89, p.245-8, 2004.

MENARD, D.; MALO, C.; CALVERT, R. Insulin accelerates the development of intestinal brush border hydrolytic activities of suckling mice. **Dev Biol**, San Diego, v.85, p.150-5, 1981.

MILLA, O. Desenvolvimento da estrutura e das funções neuromusculares do trato gastrointestinal. **Nestlé Nutrition Workshop Series – Programa Pediátrico**, Vevey, n.46, p.18-19, 2000.

MIYAKI, M. Alimentação no recém-nascido. **Manual da UTI Neonatal do HC/UFPR**, Curitiba, p.93-8, 2007.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. **Am J Obstet Gynecol**, St Louis, v.173, n.1, p.246-52, 1995.

NEWELL, S. J. Enteral feeding of the micropremie. **Clin Perinatol**, Philadelphia, v.27, n.1, p.221-34, 2000.

NEU, J.; ZHANG, L. Feeding intolerance in very-low-birthweight infants: What is it and what can we do about it? **Acta Paediatr**, Stockholm, Sweden, v.94, v.S449, p.93-9, 2005.

NUNTNARUMIT, P.; KIATCHOOSAKUN, P.; TANTIPRAPA, W.; BOONKASIDECHA, S. Efficacy of Erythromycin for Treatment of Feeding Intolerance in Preterm Infants. **J Pediatr**, St Louis, v.148, p.600-5, 2006.

OIE, J.; LUI, K. A placebo-controlled trial of low-dose erythromycin to promote feed tolerance in preterm infants. **Acta Paediatr**, Stockholm, Sweden, v.90, p.904-8, 2001.

PATOLE, S. K.; ALMONTE, R.; KADALRAJA, R.; TULADHAR, R.; MULLER, R.; WHITEHALL, J. S. Can prophylactic oral erythromycin reduce time to full enteral feed in preterm neonates? **Int J Clin Pract**, Bronxville, New York, v.54, p.504-8, 2000.

PATOLE, S. K.; RAO, S.; DOHERTY, D. Erythromycin as a prokinetic agent in preterm neonates: a systematic review. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, London, v.90, n.4, p.301-6, 2005.

PEZZATI, M.; VANGI, V.; BIAGIOTTI, R.; BERTINI, G.; CIANCIULLI, D.; RUBALTELLI, F. F. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. **J Pediatr**, St Louis, v.135, p.733-8, 1999.

PREMJI, S. S.; WILSON, J.; PAES, B.; GRAY, S. Cisapride: A review of the evidence supporting its use in premature infants with feeding intolerance. **Neonatal Netw**, San Francisco, v.16, p.17-21, 1997.

PREMJI, S. S.; PAES, B.; JACOBSON, K.; CHESSELL, L. Evidence-case feeding guidelines for very low-birth-weight infants. **Adv Neonat Care**, Philadelphia, v.2, n.1, p.5-18, 2002.

PREMJI, S. S.; CHESSELL, L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. **The Cochrane Library**, 2004. Disponível em: <<http://www.pubmed.com>>. Acesso em: nov. 2007.

PREMJI, S. S. Enteral feeding for highrisk neonates: A digest for nurses into putative risk and benefits to ensure safe and comfortable care. **J Perinat Neonat Nurs**, Hagerstown, v.19, n.1, p.59-71, 2005.

RODWELL, R. L.; TUDEHOPE, D. I. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. **J Pediatr**, St Louis, v.112, n.5, p.761-7, 1988.

SAAVEDRA, J. M.; PERMAN, J. A. Current concepts in lactose malabsorption and intolerance. **Annu Rev Nutr**, Palo Alto, Califórnia, v.9, p.475-502, 1989.

SCHANLER, R. J. The low-birth-weight infant. In: WALKER, W. A.; WATKINS, J. B. (Eds.). **Nutrition in pediatrics**: basic science and clinical application. 2.ed. Hamilton: BC Decker Inc, 1996. p.392-412.

SHAMIR, R.; MUSLACH, M.; SUKHOTNIK, I.; PERLMAN, R.; DIAMOND, E.; MOGILNER, J.; SHEHADEH, N. Oral insulin supplementation in rats. Intestinal and systemic effects after weaning. **Dig Dis Sci**, New York, v.50, p.1239-44, 2005.

SHEHADEH, N.; GELERTNER, L.; BLAZER, S.; PERLMAN, R.; SOLOVACHIK, L.; ETZIONI, A. Importance of insulin content in infant diet: suggestion for a new infant formula. **Acta Paediatr**, Stockholm, v.90, p.93-5, 2001.

SHEHADEH, N.; KHAESH-GOLDBERG, E.; SHAMIR, R.; PERLMAN, R.; MAKHOUL, I. Insulin in human milk: postpartum changes and effect of gestational age. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, London, v.88, p.F214-6, 2003.

SHEHADEH, N.; SUKHOTNIK, I.; SHAMIR, R. Gastrointestinal tract as a target organ for orally administered insulin. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v.43, n.3, p.276-81, 2006.

SHULMAN, R. J. Oral insulin increases small intestinal mass and disaccharidase activity in the newborn miniature pig. **Pediatr Res**, Baltimore, v.28, p.171-5, 1990.

SHULMAN, R. J.; TIVEY, D. R.; SUNITHA, I.; DUDLEY, M. A.; HENNING, S. J. Effect of oral insulin on lactase activity, mRNA, and posttranscriptional processing in the newborn pig. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v.14, p.166-72, 1992.

SHULMAN, R. J.; SCHANLER, R. J.; LAU, C.; HEITKEMPER, M.; OU, C. N.; SMITH, E. O. Early feeding, feeding tolerance, and activity in preterm infants. **J Pediatr**, St Louis, v.133, p.645-9, 1998.

SHULMAN, R. J. Effect of enteral administration of insulin on intestinal development and feeding tolerance in preterm infants: a pilot study. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, London, v.86, p.F131-3, 2002.

SLEBODZINSKI, A. B.; NOWAK, J.; GAWECKA, H.; SECHMAN, A. Thyroid hormones and insulin in milk: a comparative study. **Endocrinol Exp**, Bratislava, Slovakia, v.20, p.247-55, 1986.

SODOYEZ-GOFFAUX, F.; SODOYEZ, J. C.; DE VOS, C. J. Insulin receptors in the gastrointestinal tract of the rat fetus: quantitative autoradiographic studies. **Diabetologia**, Berlin, v.28, p.45-50, 1985.

STEER, P.; LUCAS, A.; SINCLAIR, J. Feeding the low birth-weight infant. In: SINCLAIR, J.; BRACKEN, M. (Eds.). **Effective Care of the Newborn Infant**. New York: Oxford University Press, 1992. p.94-140.

SUKHOTNIK, I.; MOGILNER, J.; SHAMIR, R.; SHEHADEH, N.; BEJAR, J.; HIRSH, M.; CORAN, A. G. Effect of subcutaneous insulin on intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. **Pediatr Surg Int**, Berlin, v.21, p.132-7, 2005a.

SUKHOTNIK, I.; SHEHADEH, N.; SHAMIR, R.; BEJAR, J.; BERNSHTEYN, A.; MOGILNER, J. Oral insulin enhances intestinal re-growth following massive small bowel resection in rat. **Dig Dis Sci**, New York, v.50, p.2379-85, 2005b.

TYSON, J. E.; KENNEDY, K. A. Trophic feedings for parenterally fed infants. **The Cochrane Library**, 2005. Disponível em: <<http://www.pubmed.com>>. Acesso em: nov.2007.

WALSH, M. C.; KLIEGMAN, R. M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. **Ped Clin North Am**, Philadelphia, v.33, n.1, p.179-201, 1986.

**APÊNDICE**  
**TABELA PROTOCOLO INSULINA**

[illegible]

[illegible]

DIAS VIDA	MENOR DEXTRO	MAIOR DEXTRO	PESO (gramas)	DEMAIS MEDIDAS	OBS.
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					



## **ANEXOS**

**ANEXO 1**  
**APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
**EM SERES HUMANOS DO HC-UFPR**

2ª VIA

Curitiba, 27 de fevereiro de 2007.

Ilmo (a) Sr. (a)  
**Fabiano Steil da Silva**  
Nesta

Prezado Pesquisador:

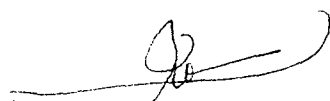
Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO ENTERAL DE INSULINA NA TOLERÂNCIA ALIMENTAR EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMAS", foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 28 de novembro de 2006 e aprovado em 27 de fevereiro de 2007 após atendidas as pendências. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

**CAAE: 0164.0.208.091-06**  
**Registro CEP: 1327.175/2006-11**

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 27 de agosto de 2007.

Atenciosamente,



**Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

## **ANEXO 2**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) Seu filho(a) é um recém-nascido prematuro e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado "Efeito da Administração Enteral de Insulina na Tolerância Alimentar em Recém-Nascidos Prematuros Menores de 1500 Gramas". É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.
- b) O objetivo desta pesquisa é avaliar se a administração de Insulina a recém-nascidos prematuros, junto com o leite, auxilia no desenvolvimento das funções gastrointestinais e reduz a dificuldade na alimentação. Com a redução da dificuldade na alimentação, o recém-nascido prematuro apresentará menos dificuldade alimentação, ganhará peso mais rapidamente e terá menor incidência de infecções hospitalares, com implicações de melhoria no seguimento e qualidade de vida.
- c) Caso seu filho (a) participe da pesquisa, ele poderá receber uma unidade de Insulina Regular Humana para cada quilo de peso, a cada 6 horas, sendo esta administrada junto com o leite utilizado usualmente para a criança. A administração da insulina será iniciada junto com o início da alimentação enteral do recém-nascido, e continuada até 28 dias de vida.
- d) Neste estudo será utilizado um grupo controle (placebo), isto é, seu filho poderá receber uma medicação placebo, com as mesmas características físicas que a insulina, mas sem ação farmacológica, ou seja não tem o efeito do medicamento.
- e) A insulina administrada com a alimentação não tem absorção sistêmica, isto é, para o sangue, em grau significativo que leve a alteração na glicose sangüínea. Mesmo assim, para segurança com relação aos efeitos da insulina enteral na concentração da glicose no sangue, além dos controles glicêmicos de rotina do serviço, será feito aferição sistemática durante a administração do medicamento.
- f) Como em qualquer acompanhamento de tratamento seu filho (a) poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados à coleta de sangue para controle da glicemia.
- g) Os riscos que envolvem a pesquisa são de eventuais acidentes na coleta de sangue.
- h) O médico Dr. Fabiano Steil da Silva poderá ser contatado na UTI Neonatal do Hospital de Clínicas (3.º andar da maternidade) no período das 08:00 às 16:00 horas de segunda à sexta-feira pelo telefone 3360-1825 ou, nos demais

horários, 9193-2152. Ele é um dos responsáveis pelo tratamento de seu filho (a) e fará o acompanhamento através de avaliações e exames periódicos, conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.

- i) Estão garantidas todas as informações que você, responsável pelo paciente, queira, antes, durante e depois do estudo.
- j) A participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar que seu filho (a) participe do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.
- k) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
- l) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos, etc.) **não** são da responsabilidade do paciente.
- m) Pela participação de seu filho (a) no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Haverá a garantia que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio Hospital de Clínicas.
- n) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o nome de seu filho(a), e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual meu filho (a) foi convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper a participação de meu filho (a) no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente ou Responsável

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Fabiano Steil da Silva

**ANEXO 3**  
**INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

## INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

NOME: \_\_\_\_\_

REGISTRO HC: \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

GRUPO INSULINA: \_\_\_\_\_

### Hx MATERNA

Idade Materna: \_\_\_\_\_

Gesta: \_\_\_\_\_ Para: \_\_\_\_\_ CST: \_\_\_\_\_ Aborto: \_\_\_\_\_ Natimorto: \_\_\_\_\_

Bolsa Rota: (1) Sim (2) Não (9) Ignorado Tempo: .....

CTC antenatal: (1) Sim (2) Não (9) Ignorado

N.º doses: ..... Última dose há..... hs antes do parto

Tipo de parto: (1) Vaginal (2) Cesárea

Infec. Perinatal: (1) Sim (2) Não (9) Ignorado.....

Sofr. Fetal (exame): (1) Sim (2) Não (9) Ignorado.....

### NASCIMENTO

Data nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (horário => \_\_\_\_:\_\_\_\_hs)

Data internação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Sexo: (1) Masculino (2) Feminino

Peso: \_\_\_\_\_ (1) AIG (2) PIG (3) GIG

Medidas => PC: ..... PT: ..... PA: ..... Talhe: .....

Gêmealar: (1) Sim (2) Não

Apgar: ( \_\_\_\_ ) 1.º min ( \_\_\_\_ ) 5.º min ( \_\_\_\_ ) 10.º min ( \_\_\_\_ ) 15.º min

Idade Gest.: ( \_\_\_\_ ) Crono ( \_\_\_\_ ) Eco ( \_\_\_\_ ) Parkin ( \_\_\_\_ ) Ballard

Causa da prematuridade:

(1) Sofr. Fetal (2) DHEG (3) B. Rota (4) DPP/PP

(5) Infec. Materna (6) ..... (9) Ignorado

Reanimação: (1) O<sub>2</sub> (2) VPP (3) Massagem (4) Drogas

(5) Intubação (6) Não

OBS.: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## INTERCORRÊNCIAS

SCORE CRIB: .....

Asfixia Perinatal Grave: (1) Sim (2) Não (9) Ignorada

Distúrbio Ventilatór.: (1) TT // D.A. (2) M.H. (3) BPN (4) B.A.M. (5) NÃO

Surfactante: (1) Sim (2) Não => Qual? ..... / N.º doses: .....

PCA: (1) Sim (2) Não (9) Ignorada

Outra Cardiopatia: (1) Sim (2) Não.....

HPIV: (1) Grau I (2) Grau II (3) Grau III (4) Grau IV (9) Ignorada

Convulsão Neonatal: (1) Sim (2) Não (9) Ignorada

Apnéia da prematuridade: (1) Sim (2) Não (9) Ignorada

Anemia necessitando  
transfusão: (1) Sim (2) Não (9) Ignorada

Exossanguíneo: (1) Sim (2) Não (9) Ignorada

Cateter Umbilical Venoso: (1) Sim (2) Não Tempo e complicações: .....

Cateter Umbilical Arterial: (1) Sim (2) Não Tempo e complicações: .....

Sepse Neo Confirmada: (1) Sim (2) Não (9) Ignorada.....

## MEDICAÇÕES

Uso de Indometacina: (1) Sim (2) Não => N.º ciclos / doses: .....

Uso de Ibuprofeno: (1) Sim (2) Não => N.º ciclos / doses: .....

Uso de Xantina: (1) Sim (2) Não => Tempo: .....

Uso de Fentanil: (1) Sim (2) Não => Tempo: .....

Uso Dexametas.: (1) Sim (2) Não => Tempo: .....

Uso Eritromicina: (1) Sim (2) Não => Tempo: .....

## TEMPO DE SUPORTE VENTILATÓRIO

Ventilação mecânica: .....

CPAP NIPPV: .....

CPAP Convencional: .....

Caixa O<sub>2</sub>: .....

O<sub>2</sub> inalatório: .....

Tempo total de O<sub>2</sub> => .....

**Hx ALIMENTAR**

Início Enteral Mínima =&gt; Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Dias de vida: .....

Tempo de Enteral Mínima: .....

Início Alimentação Enteral =&gt; Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Dias de vida: .....

Tempo para atingir 100 ml/kg/dia =&gt; Dias de vida: ..... Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Do início da Enteral Mínima: .....

Do início da Alimentação: .....

Tempo para atingir 150 ml/kg/dia =&gt; Dias de vida: ..... Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Do início da Enteral Mínima: .....

Do início da Alimentação: .....

**INTOLERÂNCIA ALIMENTAR**

(1) Sim (2) Não

Quantos episódios ? .....

Dieta enteral teve de ser interrompida? (1) Sim (2) Não

Quantas interrupções ? .....

---



---



---

**NPT**

(1) Sim (2) Não

Início NPT =&gt; Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Dias de vida: .....

Tempo de NPT: .....

Coletase relacionada a NPT =&gt; (1) Sim (2) Não Idade .....

Hipertrigliceridemia =&gt; (1) Sim (2) Não Idade .....

**ENTEROCOLITE NECROSANTE**

(1) Não (2) Grau I-A (3) Grau I-B (4) Grau II-A

(5) Grau II-B (6) Grau III-A (7) Grau III-B

( 9 ) Ignorada

Idade do diagnóstico: ..... Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Ocorrência após início alimentação =&gt; (1) Sim (2) Não

Tempo após início da alimentação: .....

Volume dieta =&gt; (1) Jejum (2) E.M. (3) 20-60 ml

(4) 60-100 ml (5) &gt;100 ml (6) Enteral plena

**CURVA PONDERAL**

% peso / semana (+ ganho / - perda):

1.<sup>a</sup> Semana => .....

2.<sup>a</sup> Semana => .....

3.<sup>a</sup> Semana => .....

4.<sup>a</sup> Semana => .....

5.<sup>a</sup> Semana => .....

6.<sup>a</sup> Semana => .....

Tempo para atingir Peso Nascimento: ..... (dias de vida)

..... (dias após inicio alimentação)

Peso na Alta => .....

Alta => PC: ..... PT: ..... PA: ..... Talhe: .....

**CONTROLE GLICÊMICO**

Hipoglicemia relacionada a "Insulina" => (1) Sim (2) Não

1.<sup>a</sup> dose => ..... / ..... / .....

2.<sup>a</sup> dose => ..... / ..... / .....

5.<sup>a</sup> Dose => ..... / ..... / .....

**EVOLUÇÃO**

(1) Alta

(2) Óbito

Tempo de internação => ..... (DATA: \_\_ / \_\_ / \_\_)

Broncodisplasia: (1) Sim (2) Não (9) Ignorado.....

Retinopatia: (1) Sim (2) Não (9) Ignorado.....

Leucomalácia: (1) Sim (2) Não (9) Ignorado.....

Se óbito, causa => .....